



جرائم القذيين الصماوين الدقيقة والدقيقة

تأليف

أورلو ه. كلارك

أستاذ الجرائم، دائرة الجرائم
المركز الوطني، جامعة كاليفورنيا

ترجمة

د. أحمد شيخ النروحيّة



Bibliotheca Alexandrina



0158170

عمان - الأردن

١٤١٣ هـ - ١٩٩٢ م

اهداءات ١٩٩٨
المعهد الدبلوماسي الأردني
الأردن



بمراحمة القديين الصمّاوين الدّقيّة والدّقيّة

تأليف

أورلو ه. كلارك

أستاذ الجرامر / دائرة الجرامر
المركز الطبي وعامة كليفورنيا

ترجمة

د. أحمد شيخ التروحيّة

كلية الطب / الجامعة الأردنية





٦١٧،٥٣٩٥

كلا كلاك، اورلو هـ

جراحة الغدتين الصُّلَوْنِيَّ: الدَّرْقِيَّةُ والدَّرْقِيَّةُ / تاليف
اورلو هـ كلاك، ترجمة احمد شيخ السروجية -
عُتُن: الجامعة الاردنية، ١٩٩٢.
٥٨٤ ص - صور توضيحية - (منشورات الجامعة
الاردنية: ١/٩٢). ر.إ (١٩٩٠/٦/٣٦٠).
١. عُتْد دَرْقِيَّة - جراحة. ٢. جراحة موضعية.
١ - احمد شيخ السروجية، مترجم. ب - العنوان. ج - السلسلة.

تمت الفهرسة بمعرفة المكتبة الوطنية

حقوق الطبع والنشر والتوزيع والترجمة محفوظة
للجامعة الأردنية



ENDOCRINE SURGERY *of the* THYROID *and* PARATHYROID GLANDS

ORLO H. CLARK, M.D.

Professor of Surgery, Department of Surgery,
University of California Medical Center;
Surgical Service, Veterans Administration Hospital,
San Francisco, California

*With 211 illustrations
including 87 in color*

The C. V. Mosby Company

ST. LOUIS • TORONTO • PRINCETON 1985



1413 Ad / 1992

Amman - Jordan

منشورات الجامعة الأردنية
عمادة البحث العلمي

الإشراف العام
أ.د. هَمام بشارة عَصيب
(عميد البحث العلمي)

التحرير

حيدر عبد المجيد المومني

ابراهيم محمود الحسنات

مجلد الفتاوى الصحابة
الرسولية والدينية

تحت إشراف الشيخ محمد بن عبد الوهاب

تاريخ استلام المخطوط: ١٠ / ٥ / ١٩٨٨ .

تاريخ قبوله: ٢٠ / ٨ / ١٩٨٩ .

دفع إلى المطبعة بصيغته النهائية في: ٢٩ / ٩ / ١٩٩٢ .

صدر هذا الكتاب في: ربيع الثاني ١٤١٣ هـ / تشرين الأول ١٩٩٢ م

المشاركون

جون س. هابيل ، M.D.

أستاذ مساعد سريري ، دائرة علم الأمراض ،
جامعة كاليفورنيا ، سان فرانسيسكو ،
مدير مساعد ، عيادة رشف الابرة الدقيقة ،
سكرامنتو ، كاليفورنيا

لورانس أ. جافين ، M.D.,F.R.C.P.,F.A.C.P.

أستاذ مشارك ، دائرة أمراض الغدد الصماء والاستقلاب ،
جامعة كاليفورنيا ،
طبيب ، مركز طبي هيئة المحاربين القدامى ،
سان فرانسيسكو ، كاليفورنيا

فرانيسيس س. جرينسبام ، M.D.

أستاذ سريري في الطب والاشعة ،
رئيس عيادة الغدة الدرقية ، جامعة كاليفورنيا ،
طبيب ، مستشفى وعيادات جامعة كاليفورنيا ،
سان فرانسيسكو ، كاليفورنيا

تيودور ر. ميللر ، M.D.

أستاذ مشارك سريري في علم الأمراض ، رئيس علم الخلويات ،
دائرة علم الأمراض ، مركز طبي جامعة كاليفورنيا ،
سان فرانسيسكو ، كاليفورنيا

باسيل رابابورت ، M.D., Ch.B.

أستاذ مشارك ، جامعة كاليفورنيا ،
طبيب ورئيس العيادة الخارجية للغدد الصماء والاستقلاب ،
سان فرانسيسكو ، كاليفورنيا
تقديم (دكتور ابراهيم سلطي)

محتويات الكتاب

١٥	الباب الأول : وظائف الغدة الدرقية وفحص المهام الدرقية (لاري أ. جافن)
٧١	الباب الثاني : المعالجة الطبية للدراقات العقيدية (فرانسيس س. جرينسبان)
١٥٥	الباب الثالث : العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي
١٥٧	الباب الرابع : سرطان الدرقية اللَّبِّي
١٧٩	الباب الخامس : الفرط الدرقي
٢٣٧	الباب السادس : القصور الدرقي (باسل ربابوبورت)
٢٨١	الباب السابع : الفرط الدرقي
٣٨١	الباب الثامن : فرط الدرقية الثانوي
٤٠٥	الباب التاسع : المعالجة الجراحية
٤٣٩	الباب العاشر : رشف الإبرة الدقيقة للعقيدة الدرقية: تطبيقات سريرية (جون س. هابيل، تيودور ر. ميللر)
٥٣١	الفهرس

جراحة الغدتين الصّماوَيْن الدَّرقيَّة والدُّرقيَّة

تقديم

من المتفق عليه، أنّ من أهم الصعوبات التي تعترض تنفيذ القرار بتعليم الطب باللغة العربية، هو عدم توافر سوى القليل جداً من المراجع والكتب والدوريات العالمية المترجمة إلى العربية. وكل من أولى هذا الموضوع الاهتمام الجدي، سرعان ما يؤمن ويسعى لضرورة الإسراع بتكثيف الجهود لتحقيق هذه المستلزمات، علماً أنّ انجازها بالشكل اللائق يتطلب جهداً خارقاً في الترجمة الدقيقة لأحدث الكتب والنشرات بحيث تؤمن المعلومات الجديدة، وتعتمد أنسب المصطلحات المتفق عليها أو المستحدثة.

إنّ إنجاز الدكتور أحمد شيخ السروجيّة في ترجمة كتاب جراحة الغدتين الصمّاوين، الدرقيّة والدريقيّة، يأتي كمثال جيّد على ما هو مطلوب في تأمين مرجع قيم في أحد حقول الاختصاص - وحبذا لو تعمّمت التجربة على كافة فروع الاختصاصات الطبيّة والجراحية.

لقد حرص المترجم أن يضع النص العربي للكتاب بأسلوب واضح سهل الاستيعاب، فجاءت المعلومات، حتى التفصيليّة منها، دقيقة ومستمدّة من أحدث التطوّرات في علم الغدتين الدرقيّة والدريقيّة، مما يعمّم فائدة الكتاب ليس فقط على الطالب والطبيب المتمرّن، بل أيضاً على أصحاب الاختصاص في حقل طب وجراحة الغدد الصمّاء.

إنّ إغناء المكتبة الطبيّة العربيّة بهذا الكتاب القيم سيكون حافزاً لكافة أساتذة الطبّ العرب على الاقتداء بهذا الانجاز وتكرار هذه التجربة في غيره من حقول الطبّ كافّة.

الدكتور ابراهيم سلطي

أستاذ الأمراض الباطنية والغدد الصمّاء

الرئيس المنتدب

الجامعة الأمريكية في بيروت

مَقْدَمَةُ المَرْجِيَةِ

إيماناً مني بالدور الذي تؤديه اللغة القومية في تقدم الناطقين بها، سواء أكان ذلك في الحقل الفَنِّي أم الأدبي أم العلمي، قمت بنقل هذا الكتاب المتخصص إلى اللغة العربية؛ إذ إن الواجب القومي يحتم علينا، كل في حقل اختصاصه، أن نشارك في إغناء اللغة العربية بأحدث ما وصل إليه العلم في مصادره المختلفة.

إن اختياري لهذا الكتاب ينبع من اهتماماتي المتخصصة في موضوعه، ومن أن أمراض الغدة الدرقية شائعة في ممارساتنا الطبيّة في مختلف التخصصات الجراحية أو الطبية، كما أن تشخيص أمراض الغدد الدرقية يتم الآن بسهولة نسبية أكثر من ذي قبل، فقد عاجلنا في السنوات الأخيرة عدداً من المصابين بفرط الدرقية الأولى المتقدم، ونتوقع أن يزداد تشخيص هذا المرض في مراحله المبكرة لأن وسائل التشخيص الحديثة أصبحت متوافرة لدينا، ولأن زيادة عدد المرضى الذين يتلقون ديوالاً صفاقياً أو دموياً أدت إلى حدوث فرط الدرقية الثانوي واستفحاله إلى درجة تستدعي المعالجة الجراحية.

لقد توخيت في تعريب هذا الكتاب الاهتمام بالمعنى وحرصت على ألا أبعد كثيراً عن النص. واعتمدت في اختيار المصطلحات على المعجم الطبي الموحد قدر الامكان وإن كان هناك اختلافات بسيطة اجتهدت فيها. وأثبت المصطلح الأجنبي بجانب العربي عندما ورد للمرة الأولى وكررت عندما شعرت بالحاجة إلى ذلك. واستخدمت المصطلح الأجنبي معرباً عندما شعرت بأنه يوضح المعنى المقصود بصورة أفضل.

لقد اکتھل تعريب هذا الكتاب بتشجيع من كثير من الزملاء، وفي مقدمة من يستحقون الشكر الأستاذ الدكتور كامل الجولوني الذي قرأ النص العرب كله ناقداً وناصحاً وعقفاً، فكان لونه ونصحه أكبر الفضل في إنجاز تعريب هذا الكتاب. وأشكر الأستاذ الدكتور مصلح الطراونة على ما أبداه من ملاحظات على الباب العاشر. وأشكر أيضاً الأستاذ الدكتور حسين عطوان والدكتور محمد حسن عواد اللذين دققا الكتاب بعد نقله إلى العربية حتى خرج على هذه الصورة.

ولا يفوتني أن أقدم شكري الى عمادة البحث العلمي في الجامعة الأردنية التي وافقت على نشر هذا الكتاب، وأقدم بالشكر أيضاً الى أسرة مطبعة الجامعة الأردنية التي بذلت الوقت والجهد الحثيث في إخراج هذا الكتاب.

مَقْدَمَةُ الْمُؤَلِّفِ

لقد ازداد الاهتمام بجراحة الغدد الصماء ازدياداً كبيراً خلال السنوات العشر الأخيرة، إذ لم يسمح تطوُّر المقاييس المناعية الشعاعية ومقاييس المستقبلات الشعاعية بفهم اضطرابات الغدد الصماء بشكل أفضل فقط، ولكنه، إضافة إلى فحوصات الاستقصاء الدموية الروتينية، أَدَّى إلى وضع التشخيصات المبكرة. و يقدِّم هذا الكتاب وجهة نظر المؤلف ومشاركه في اضطرابات الغدتين الدرقية والدرقية، معتمدين في ذلك على الخبرة السريرية الكبيرة والفهم الواضح للفسولوجيا المرضية الضمنية لهذه الاضطرابات. و يقدِّم هذا الكتاب التفاصيل العملية المتعلقة بأخذ القرارات التي تشمل انتقاء المرضى للمعالجة الجراحية، واختيار العملية الجراحية المناسبة، وتقييم مخاطرها وفوائدها المتوقعة، ومعالجة المرضى في أثناء فترة ما بعد العملية. كما يصف أيضاً النواحي الفنية التي تتعلَّق بإجراء هذه العمليات.

إن أهمية هذا الكتاب لا تنحصر في اختصاصي الجراحة العامة فقط، بل تتعدى ذلك لتشمل جميع الأطباء الذين يعالجون المرضى باضطرابات الغدتين الدرقية والدرقية.



الْبَابُ الْأَوَّلُ

وَعَلَائِفُ الْغَدَّةِ الدَّرْقِيَّةِ وَفَحْصُ الْمَهَامِ الدَّرْقِيَّةِ

THYROID PHYSIOLOGY AND TESTING THYROID FUNCTIONS

لاري أ. جافن

Larry A. Gaven

وظائف الغدة الدرقية وفحص المهام الدرقية

THYROID PHYSIOLOGY AND TESTING THYROID FUNCTIONS

تفرز خلايا الغدة الدرقية الجريبية follicular هورموني التيروكسين (ت ٤) و ٥ ، ٣ ، ٣ ثلاثي يود التيرونين (ت ٣) ، الذين يهيمنان على النمو الطبيعي والنشوء عند الاطفال ، وينتقان مدى واسعاً من الأحداث الاستقلابية عند البالغين . وإن اختيار وتفهم المهارات السريرية والفحوصات المخبرية وتطبيقها ، تسمح للطبيب أن يعالج مرضاء المصابين بالاضطرابات الدرقية على أفضل وجه .

النشوء DEVELOPMENT

تشتق خلايا الغدة الدرقية الجريبية من جذر أديمي باطني وسطي median entodermal downgrowth من الجيبين البلعوميين الأول والثاني 1st and 2nd pharyngeal pouches . وتنفصل هذه الخلايا من ارتباطها البلعومي تماماً قبيل الاسبوع الخامس من الحمل ، وتهاجر إلى اسفل . وتلتحم في أثناء الهجرة مع الخلايا جنب الجريبية parafollicular المشتقة من جسم نهاية الخيشوم ultimobranchial body . ويتم النمو قبيل نهاية الأثلوث الأول من الحمل ، فهذا الوقت تتمركز الغدة الدرقية بمستوى الحلقتين الرغاميتين الثانية والثالثة . وتتكون الغدة الدرقية من فصين جانبيين يربطهما برزخ يقع أسفل الفصروف الحلقي مباشرة . وتزن عند البالغين ما بين ١٥ — ٢٠ غم . وتكون الجريبة follicle الوحدة الوظيفية الأساسية للغدة الدرقية ، وتحتوي الغدة على العديد من هذه الأكياس الظهارية epithelial sacs التي تخزن فيها الهورمونات الدرقية على شكل مادة غروانية colloid . إن الخلية الجريبية التي تشكل جدار الكيس ، مكتبة وهي خاملة ، وعمودية وهي نشطة . وتنفرد الغدة الدرقية من دون الغدد الصماء ، لأنها

تستعمل اليود في تركيب الهرمون، وتستطيع تخزين حاجة مائة يوم منه . ويحيط بالغدة محفظة capsule واضحة المعالم من النسيج الضام .

تنظيم مهام الغدة الدرقية REGULATION OF THYROID FUNCTIONS

لقد تطورت آلية ضبط محكمة الدقة للمحافظة على إمداد ثابت من الهرمون الدرقي إلى الأنسجة المحيطة peripheral tissues، إذ ينسق إنتاج الهرمون الدرقي بآلية ضبط تحاوي آلية feedback control mechanism من الوطاء والنخامية. وفوق ذلك، تمتلك الغدة الدرقية آلية تنظيم ذاتية داخلية تضبط محتوى اليود العضوي في الغدة بما يتناسب عكسياً مع تكوين الهرمون. وهكذا يتم تنظيم الوسط الاستقلابي بأحكام، بواسطة توجيه دقيق ولكنه مرن، لإفراز الغدة الدرقية.

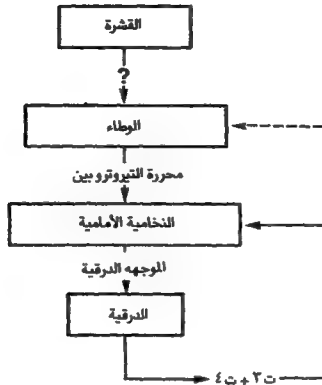
محور الوطاء — النخامية — الدرقية

HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS

إن العلاقة التجاوبية بين إنتاج الهرمون الدرقي والإفرازات الخاصة للوطاء والنخامية موضحة في الشكل ١ - ١، إذ تنسق الموجة الدرقية TSH التي تفرزها النخامية الأمامية إنتاج الهرمون الدرقي. كما ينسق كل من هورموني الدرقية ت٣ وت٤ وعمررة التيروتروبين TRH التي يفرزها الوطاء، إفراز الموجة الدرقية TSH، إذ يحبط هورمونا الدرقية إنتاج الموجة الدرقية من النخامية، بينما تحفز عمررة التيروتروبين TRH إفرازها. ويبدو أن هورموني الدرقية يحدثان التنظيم التجاوبي لإفراز الموجة الدرقية TSH، في حين أن عمررة التيروتروبين TRH تحدد نقطة بدايته.

وعمررة التيروتروبين بيبتيدي ثلاثي (أميد البيروجلوتاميل هستدايل برولين)، وتتكون في النواتين فوق البصرية وجنب البطينية في الوطاء، ثم تنتقل إلى النخامية الأمامية عن طريق الجهاز الوريدي البابي للنخامية. وهي تنشط خلايا التيروتروف حتى تكوّن وتفرز الموجة الدرقية، بواسطة عملية يبتدئها أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي AMP cyclic.

ولم تتحدد تماماً الآلية التي بواسطتها يحبط هورمونا الدرقية تكوين وإفراز الموجة الدرقية بعد. فهما لا يعملان كمعاكسين مباشرين لحررة التيروتروبين، بل بواسطة



الشكل ١ - ١

محور الوطاء - النخامية الدرقية. تحيط الهرمونات الدرقية (٤ ت و ٣ ت) إفراز الموجهة الدرقية TSH من النخامية. ويمكن أن يتم التنسيق على مستوى الوطاء بإحباط محورة التيروتروبين TRH. ومن المحتمل أن ينظم إفراز محورة التيروتروبين بواسطة منبهات عصبية تأتي من مراكز أعلى في المخ.

تكوين بروتين محبط. وتنفذ هذه الاستجابة مستقبلات نووية ذات ألفة عالية إلى هورموني ت ٣ و ت ٤. فكل من ت ٣ المصلي و ت ٣ المشتق من ت ٤ داخل النخامية ينسقان عملية الإحباط هذه ٢٥، ٢٩، ٣٠.

ويسر هذا التنظيم المتكامل لإفراز الموجهة الدرقية (تيروتروبين)، استجابة سريعة مرنة للاحتياجات الاستقلالية. فالزيادة الصغيرة في مستوى هورموني الدرقية المصليين ضمن مدى سوي الدرقية euothyroid، تقلل استجابة إفراز الموجهة الدرقية إلى تأثير محورة التيروتروبين TRH بصورة فعالة. أما محبطات إطلاق الهرمونات الدرقية (كالبيويد) فإنها ترفع حس هذه الاستجابة، ومن ثم يثبت مستوى الهرمون الدرقي العادي في المصل.

التنظيم الذاتي للدرقية THYROID AUTOREGULATION

بالرغم من أن الموجهة الدرقية هي المنظم الأعظم لتكوين وإطلاق الهرمون الدرقي، فإنه واضح أيضاً أن الغدة الدرقية تمتلك جهاز تنظيم ذاتي يساعد على تحقيق مخزون ثابت من الهرمون الدرقي، إذ ترتبط التقلبات في تزويد الغدة باليوديد مع التغيرات في عبوره إلى داخلها، بدون الاعتماد على مستويات الموجهة الدرقية في المصل. لذلك يعاق عبور اليود في حالات وفرة، بينما يتعزز عبوره في حالات استنفاده. وتصاب هذه الحالات تغيرات مورفولوجية في الغدة، تعكس تعزيز نشاط الموجهة الدرقية (في أثناء استنفاد اليود) بدون أن تطرأ تعديلات ظاهرة في تركيزها. ويتمكن محتوى الغدة من اليود، وبالذات في حالته العضوية، من تنسيق العمليات الاستقلابية التي تبني الهرمون أيضاً^{٣٦}، إذ تمتاز حالات زيادة اليود بانخفاض بناء الهرمون، وعلى العكس من ذلك تمتاز حالات نقصان اليود بتعزيز بناء الهرمون. ويسمى إحباط بناء الهرمون الناتج عن زيادة اليوديد بتأثير وولف تشايكوف *Wolf-Chaikoff effect*. ويكون الإحباط مؤقتاً عند الأشخاص العاديين، لأن انخفاض احتجاز اليود يقلل في النهاية محتوى الغدة من اليود العضوي، ويحدث بذلك إفلات من تأثيره. وإضافة إلى التنظيم الذاتي لبناء الهرمون، فإن محتوى الغدة من اليود يجعلها حساسة إلى تأثير الموجهة الدرقية. وترتبط حالات نقصان اليود هذه مع تغيرات مورفولوجية (تكوين الدراق *goiter*) تعكس زيادة تأثير الموجهة الدرقية بدون أن تطرأ تعديلات ظاهرة على توافرها. وهكذا فإن آليات التنظيم الذاتية هذه، تيسر للغدة تجاوز العوامل التي تعيق بناء الهرمون بحفز الاستجابة المورفولوجية والوظيفية إلى تأثير الموجهة الدرقية.

انتاج الهرمون الدرقي THYROID HORMONE PRODUCTION

استقلاب اليوديد *Metabolism of iodide*

يعتمد تكوين الهرمون الدرقي على إمداد كاف من اليود من خارج الدرقية. وتحافظ المصادر الغذائية على توازن اليود. فمعدل مدخول اليود اليومي في الولايات المتحدة هو حوالي ٥٠٠ ميكروغم. إلا أنه يمكن تحمل اختلاف واسع في المدخول (١ - ٢ مغم) دون ظهور خلل وظيفي درقي. وبعد الامتصاص، يرشح اليوديد إلى الدرقية والكلية.

وتحتوي الدرقية على ٩٠% (٨٠٠٠ ميكروغم) من مجموع اليود في الجسم بشكل عضوي على الأغلب. يعبر اليوديد إلى الدرقية بطريقة فعالة. وقبل أن يتعضون داخل الدرقية، يستطيع اليوديد أن يعود إلى السائل خارج الخلايا (ECF) بسهولة، ويتوازن معه. وإن محتوى السائل خارج الخلايا من اليوديد هو حوالي ٢٥٠ ميكروغم، وتركيزه في البلازما هو ١ - ١.٥ ميكروغم/دل. واليوديد البولي مؤثر جيد على توازنه في الجسم، إذ يرشح منه حوالي ٥٠٠ ميكروغم يومياً عن طريق الكلية؛ وجمع أكثر من ١٠٠٠ ميكروغم من اليود في ٢٤ ساعة يعني فائضاً في محتوى الجسم الكلي. والسبب الآخر الذي يؤثر في كمية اليوديد البولية هي نسبة الرشح الكبيبي (glomerular filtration rate (GFR)، إذ تزداد تصفية اليوديد بزيادتها وتقل بنقصانها على التوالي. ويعد امتصاص أكثرية حل اليود المرشح بطريقة سلبية. لذلك، لا تلعب الكلية دوراً فعالاً في استتباب اليوديد . iodide homeostasis

تكوين وإفراز هورمون الدرقية Thyroid hormone synthesis and secretion

إن الخطوات المتتالية في تكوين الهورمون الدرقي موضحة في الشكل ١ - ٢، وتحتجز اليودوتيروينات (ت ٤ و ت ٣) المتكونة، في ارتباط بيبتيدي مع جلوبيولين الدرقية، المكون الأعظم للمادة الغروانية colloid .

احتجاز اليوديد IODIDE TRAPPING

تنقل الدرقية اليوديد بطريقة فعالة من السائل خارج الخلايا ECF وتركزه داخل الخلية الجريبية. وفي داخل الخلية، يتأكسد اليوديد المنقول ويتعضون، أو يرشح عائداً بحرية إلى السائل خارج الخلايا. وتنسق كل من الموجهة الدرقية TSH واليود العضوي آلية العبور هذه بطريقة متعكسة. فبينما تحفز الموجهة الدرقية عبور اليوديد، تحبط زيادة اليوديد، حالماً يتعضون، احتجازه الفعال. إضافة إلى ذلك، تحبط الأيونات السالبة الأحادية التكافؤ (بيركلورات و بيرتيكنيتات)، آلية عبور اليوديد بصورة تنافسية. ومن الممكن استخدام هذه الأيونات سريراً: إذ يكشف فحص التفريغ بالبيركلورات عن وجود عيوب في التعضون، وتستخدم البيرتيكنيتات في تصوير الدرقية.

تكوين الأيودوتيرونينات IODOTHYRONINE FORMATION

تشكون الأيودوتيرونينات الفعالة هورمونياً من تفاعل يشمل أحادي يود التيروزين وثنائي يود التيروزين. فبواسطة هذه الآلية التقارنية coupling mechanism المعقدة وغير المفهومة تماماً، يتحد جزيئان من ثنائي يود التيروزين ليكونا رباعي يود التيرونين (ت ٤)، ويضاف جزيء من ثنائي يود التيروزين إلى جزيء من أحادي يود التيروزين ليكونا ثلاثي يود التيرونين (ت ٣). وتحدث هذه التفاعلات داخل جزيء جلوبيولين الدرقية، وتحتاج إلى ظروف مؤكسدة. ويحتمل أن يشترك في التفاعل نفس أنزيم البيروكسيداز الذي يحث تأكسد اليوديد الأولي. ومعظم العوامل التي تحبط التأكسد، تحبط التقارن أيضاً. إضافة إلى ذلك، توحى المعلومات الحديثة بأن ت ٣ يتولد من ت ٤ (نزع يود ٥) داخل الغدة الدرقية ١٢. وهذه الملاحظة بحاجة إلى دراسات أخرى لتحديد مدى أهميتها الوظيفية.

تخزين وإطلاق الهرمونات STORAGE AND RELEASE OF HORMONES

إن جلوبيولين الدرقية هو الشكل المخزون لهورمونات الدرقية، إذ تحتوي الدرقية العادية على ما يقرب من ٨٠٠٠ ميكروغم من اليود، ويؤلف اليوديد غير العضوي ١٪ منه فقط. ويؤلف ت ٤ ٣٥٪، وت ٣ ٥٪، وثنائي يود التيروزين ٢٥٪، وأحادي يود التيروزين ٢٥٪ من محتوى اليود العضوي. وإذا اعتبرنا أن معدل إنتاج ت ٤ اليومي هو ٨٠ ميكروغم، يكون لدى الغدة الدرقية مخزون احتياطي يكفي مدة ثلاثة أسابيع تقريباً. ولمهمة التخزين هذه أهمية استتبابية واضحة، حيث إن توقف تكوين الهرمون مؤقتاً لا يحدث نضوباً مباشراً للهورمون.

و ينفصل الهرمونان الفعالان ت ٤ وت ٣ من جلوبيولين الدرقية بواسطة الالتقام الخلوي endocytosis. حيث تلتصق المادة الغروانية خلوياً نتيجة تنبيه الوجهة الدرقية، داخل الجهة المدببة من الخلية الجريبية. وتلتحم اليحلولات lysosomes بهذه القطرات لتكوين يملولات آكلة phagolysosomes. ثم تقوم البروتيازات داخل هذه الحويصلات بتحليل مائي جلوبيولين الدرقية. ويتم إفراز الأيودوتيرونينات بواسطة تركيبات نبيلية وخصيطية مجهرية microtubular and microfilament structures. ولا يتم إفراز الأيودوتيرونينات المحررة عموماً، بل يُنزع يودها بأنزيم الديها لوجينيز dehalogenase. وبهذه العملية، تحتفظ الغدة باليود في داخلها، ولذلك، تضيق كميات كبيرة من

اليودوتيروزينات من الغدة الدرقية في المصابين بدراق وقصور درقي نتيجة الاضطراب الوراثي لعوز ديهها لوجينيز اليودوتيروزينات. وبما أن هذا العوز يصيب الأنسجة المحيطة peripheral tissues أيضاً، فإن هذه اليودوتيروزينات تتفرغ في البول محدثة عوز اليود. وتكون حالة نفاذ اليود هذه مسؤولة عن تكوين الدراق، ويمكن تعاديلها بإضافة اليوديد إلى الطعام.

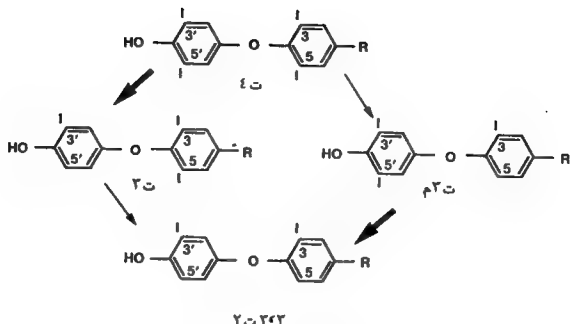
جلوبيولين الدرقية THYROGLOBULIN

إن البروتين اليودي الرئيسي في الغدة الدرقية هو جلوبيولين الدرقية. وتتكون منه معظم المادة الغروانية. لهذا يشكل هذا الزلال الجزء الأكبر من الدرقية. ويتكون الأيودوتيرونينان ٤ و ٣، والايودوتيروزينان الأحادي والثنائي داخل جزيء جلوبيولين الدرقية وتُخزن فيه. وجلوبيولين الدرقية زلال سكري كبير (وزنه الجزيئي ٦٦٠٠٠٠)، ويكون الراسب السكري ١٠% من كتلته، ويحتوي على ١٢٠ وحدة تيروزيل، ينضم ٣٠% منها لليودنة. ويتكون جلوبيولين الدرقية داخل الشبكة الهيولية الباطنية الخشنة rough endoplasmic reticulum للخلية الجريبية. وبعد انتقاله إلى قمة الخلية تحدث يودنة التيروزيل على التماس الخلوي الغرواني، ثم يعبر الجزيء إلى المادة الغروانية بالالتقاط الخلوي exocytosis. ويوجد جلوبيولين الدرقية في المصل العادي، ويزداد تركيزه بمصاحبة مجموعة كبيرة من اضطرابات الدرقية خصوصاً الأورام، وفي الحالات التي ترتفع فيها مستويات الموجة الدرقية في المصل. وبصفة خاصة، تسبب إزالة الورم الكاملة انخفاضاً في جلوبيولين الدرقية في المصل بعد العملية. وهذا واسم سريري clinical marker مفيد يدل على نجاح الجراحة، وهو مؤشر على رجعة الورم في أثناء المتابعة البعيدة المدى.

استقلاب الهرمون الدرقي THYROID HORMONE METABOLISM

انتقال الأيودوتيرونينات Iodotyronine transport

لقد ثبت الآن، بواسطة المقايسة المناعية الشعاعية، أن عدداً من الأيودوتيرونينات موجودة في الدم^{١٧، ١٨}. وإن ت ٤ وت ٣ وت ٣م (ت ٣ المعكوس) (reversed T3) هي الأكثر أهمية سريرياً. وبين الشكل ١ - ٣ سلسلة نزح اليود في استقلاب



الشكل ١ - ٣

نزع اليود المتتابع من التيركسين (ت٤) إلى مستقبلاته المباشرة. ٢، ٥، ٣ - ثلاثي يود التيروين (ت٣) أكثر هورمون درقي فعال. ٢، ٣، ٥ - ثلاثي التيروين (ت٣ المعكوس) ٢، ٣، ٥ - ثنائي يود التيروين ليس لهما تأثيرات حيوية. ينظم أنزيم نزع يودينيز - ٥ التقاطعين ت٤ إلى ت٣، وت٣ المعكوس، إلى ٢، ٣، ٥ (السهمان الفليضان). وينظم أنزيم نزع يودينيز - ٥ التقاطعين ت٤ إلى ت٣ المعكوس، وت٣ إلى ٢، ٣، ٥ (السهمان الرفيعان).

الأ يودوتيرونينات. والغدة الدرقية مصدرت ٤ الوحيد. أما الأ يودوتيرونينات الأخرى، فتُستمد على الغالب من نزع يود ت٤ خارج الغدة. ويُستمد أقل من ٢٠٪ من ت٣ الذي ينتج يومياً في الأشخاص الأسوياء درقياً، من إفراز الدرقية، ويتولد الباقي من ت٤ بنزع يوده في الأنسجة المحيطة. ويأتي القليل من ت٣ من الدرقية إذا تم إفرازه على الإطلاق، ويُستمد هذا الأ يودوتيرونين، غير الفعال بيولوجياً، من ت٤ أيضاً نتيجة نزع يوده في الأنسجة خارج الدرقية^{١٧}. وترتبط هورمونات الدرقية، عندما تدخل الدم، مع زلال بلازمي خاص بصورة عكسية. والهورمونات المرتبطة مع الزلال غير فعالة بيولوجياً. أما الجزء الهورموني الحر لكل من ت٤ وت٣ فهو الذي يقرر الحالة الاستقلابية للمريض. وهناك ثلاث زلالات بلازمية تربط التيرونين: جلوبيولين رابط التيرونين (TBG) thyronine binding globulin، وبيري ألبومين رابط التيروكسين (TBPA) thyroxine binding prealbumin، وألبومين. وجلوبيولين رابط التيرونين هو أعظم ناقل لـ ت٤ وت٣، إذ يرتبط به معظم ت٣ وحوالي ٧٠٪ من ت٤. أما البري ألبومين، فلا

يربط ت ٣ ولكنه يربط حوالي ٢٠% من ت ٤ . و ينقل الألبومين حوالي ١٠% من مجموع ت ٤ في الدم . وتعتمد أنماط ربط الزلاطات الناقلة هذه على الاختلافات الكبيرة في تركيبها، وقدرة ربطها، وألفتها مع ت ٤ وت ٣ . وبين الجدول ١ - ١ خصائص ربط كل الزلاطات الناقلة . وتتغير المعايير الحركية kinetic parameters ل ت ٤ و ت ٣ بصورة مفاجئة نتيجة لربطها بالزلاطات الناقلة . وأكثر من ذلك، يحدد تركيز جلوبولين رابط التيرونين TBG وإفراز الدرقية الجزء الحر من ت ٤ في البلازما بصورة كبيرة .

الجدول ١ - ١

خصائص بروتينات مصلية رابطة التيرونين

بروتين	وزن جزيئي	تركيز في البلازما	استيعاب	الألفة (M ^{-١})	٣٥
جلوبولين رابط تيرونين	٦٠٠٠٠	٢ مغم/دل	٢٠ ميكغم/دل	١١٠ × ٢	١١٠ × ٢
بري البيومين	٥٠٠٠٠	٢٥ مغم/دل	٢٥٠ ميكغم/دل	٨١٠ × ١,٥	١٠ × ٢,٥
رابط تيروكسين البيومين	٦٩٠٠٠	٤ مغم/دل	مرتفع	١١٠ × ١,٥	٧١٠ × ١

* ميكروغرام في ديسي ليتر (١٠٠ سم^٣)

إن ربط الايودوتيرونينات المنعكس مع الزلال الناقل يخضع لقانون الكتلة الفعال mass action : فالعلاقة بين ت ٤ و جلوبولين رابط التيرونين يمكن التعبير عنها :

$$[T4] + [TBG] \rightleftharpoons [T4:TBG] \quad ١ -$$

وتمثل [T4] الهرمون الحر، ويمثل [TBG] الزلال الناقل الفارغ، و [T4:TBG] يمثل ت ٤ المرتبط مع TBG جلوبولين رابط التيرونين . وفي حالة التوازن يمكن التعبير عن التفاعل بين ت ٤ و جلوبولين رابط التيرونين، حسب علاقة الكتلة الفعالة :

$$K = \frac{[T4:TBG]}{[T4] [TBG]} \quad ٢ -$$

حيث إن K هي ثابت التوازن في التفاعل . وتبين إعادة ترتيب المعادلة — ٢ — أيضاً العلاقة بين ت ٤ الحر، والهورمون المرتبط، وأماكن الربط الفارغة في جلوبيولين رابط التيرونين :

$$[T4:TBG] \\ [T4] = \frac{[TBG] K}{[TBG] K + [T4]} \quad \text{— ٣ —}$$

وهكذا فإنه واضح من المعادلة — ٣ — أن نسبة ت ٤ الحر تتناسب تناسباً عكسياً مع تركيز أماكن الربط الفارغة في جلوبيولين الدرقية، وطردياً مع ألفة جلوبيولين رابط التيرونين إلى ت ٤ . وتوجد هذه العلاقة نفسها بالنسبة للأبيدوتيرونينات الأخرى والزال الناقل لكل منها . ولا يقاس تركيز ت ٤ الحر مباشرة عادة، ولكنه يُستنبط بصورة غير مباشرة بتعيين نسبة الهورمون الحر (طريقة النظائر المشعة بالتوازن الديالي radioisotopic technique by equilibrium dialysis) وتركيز ت ٤ الكلي . ويؤلف ت ٤ الحر حوالي ٠.٠٣% من المجموع الكلي في المصل، وتركيزه المطلق هو حوالي ٢ نانوغم/دل تقريباً . وبسبب الألفة القليلة بين جلوبيولين رابط التيرونين وت ٣، فإن نسبة ت ٣ الحر (٠.٣%) هي حوالي عشرة أضعاف نسبة ت ٤، والتركيز المطلق لت ٣ الحر هو ٥.٠ نانوغم/دل تقريباً .

وهناك عوامل عديدة تغير تركيز جلوبيولين رابط التيرونين في المصل، فتؤثر على تركيز ت ٤ ونسبة ت ٤ الحر . إلا أن تركيز ت ٤ الحر لا يتغير كقاعدة أساسية، لأن العمليات الاستجابية المرتبطة بتصفية ت ٤ من الأنسجة، تتعدل لتبقي مقدار ت ٤ الحر عادياً . وهكذا بالرغم من أن ارتفاع تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصاحب بارتفاع تركيز ت ٤ الكلي في المصل، فإن مستوى ت ٤ الحر لا يتغير . وبما أن تركيز ت ٤ الحر هو الذي ينظم الحالة الاستقلابية، فإن ارتفاع تركيز ت ٤ الكلي الناتج عن ارتفاع مستويات جلوبيولين رابط التيرونين ليس مصحوباً بفرط درقي . وبالمثل، لا يصاحب القصور الدرقي حالات تدني جلوبيولين رابط التيرونين، لأن تركيز ت ٤ الحر المطلق يبقى ثابتاً .

طرق استقلاب الهرمون Pathways of hormone metabolism

يُستقلب حوالي ٨٠٪ من ت ٤ الذي يُفرز يومياً من الدرقية، بنزع ذرة يود أنزيمياً. وتحدث هذه العملية في جميع الأنسجة تقريباً، ولكن معظمها يتم في الكبد والكلية. وتُنظم خطوات نزع اليود المتتابعة بفعل أنزيمين (الشكل ١ - ٣)، أحدهما أنزيم أحادي نزع يود ٥ *deiodinase* وينزع ذرة يود من الحلقة الخارجية (ت ٤ - ت ٣)، والآخر أحادي نزع يود ٥ وينزع ذرة من الحلقة الداخلية (ت ٤ - ت ٣م). ثم يستقلب كل من ت ٣م و ت ٣ ثانياً إلى ٣، ٣، ٣. وتنتهي سلسلة التفاعلات المتماثلة على اليودوتيروينات آخر الأمر بالتيروين الذي يفرغ في البول. وتقتزن كميات قليلة من اليودوتيروينات بحامض الجلوكورونيك أو حامض الكبريتيك، أو تنزع منها مجموعة أمين أو مجموعة كاربوكسيل، فتتحول إلى مشتقات حامض الخليك التي يفرغ معظمها عن طريق الجهاز المراري.

وتبين الدراسات الحركية kinetic studies أن ٣٥٪ من ت ٤ المفرز يومياً، يتحول إلى ت ٣، و ٤٠٪ إلى ت ٣م. وتبين نسبة انتاج اليودوتيروينات اليومية لدى أسوياء الدرقية، بشكل واضح، أن ٨٠٪ من إنتاج ت ٣ العادي في اليوم، وتقريباً كل إنتاج ت ٣م العادي يمكن تفسيره بنزع يود ت ٤ في الأنسجة المحيطة، وليس بإفراز من الدرقية ١٧، ١٨ (الجدول ١ - ٢).

الجدول ١ - ٢

تركيز التيروكسين في البلازما، نسبة تصفيته، نسبة إنتاجه، ومستقبلاته المباشرة

اليودوتيروينين	التركيز البلازمي نانوغم/دل	نسبة تصفيته الاستقلابية (لتر/يوم)	نسبة انتاجه ميكروغم/يوم
ت ٤	٨٠٠٠	١	٨٠
ت ٣	١٠٠	٢٥	٢٥
ت ٣م	٣٠	١٠٠	٣٠
٢، ٣، ٢٠٠	٦	٦٠٠	٣٦

* ت ٣م (ثلاثي يود التيروينين) المعكوس

** ٢، ٣، ٢٠٠ - ثنائي يود التيروينين

إن نزع اليود من ت ٤ الذي يحوله إلى ت ٣، وهو هورمون فعال، أو إلى ت ٣، وهو هورمون خامل، خطوة محورية في استقلاب الهورمون الدرقي، وبالمثل فإن توليد ت ٣ من ت ٤ خطوة فعالة أيضاً، حيث إن نشاط ت ٣ الحيوي هو ثلاثة أضعاف نشاط ت ٤.

وتحدد الألفة العالية لجلوبولين رابط التيرونين إلى ت ٤، بدرجة كبيرة، توزيعه في جوية خارج الخلايا extracellular compartment. و يعادل حجم توزيع ت ٤، عشرة لترات. وباعتبار أن تركيزه المصلي العادي هو ٨ ميكروغم / دل، فإن جيمة pool خارج الخلايا هي حوالي ٨٠٠ ميكروغم. وبما أن النسبة الجزئية لإجمالية حركة ت ٤ تساوي ١٠٪ في اليوم تقريباً، فعليه يُصفى يومياً لثرواحد من حجم التوزيع، وهو يعادل ٨٠ ميكروغم. وهذا يساوي نسبة إنتاجه اليومية في حالة التوازن (الجدول ١ - ٢). وتنتج إجمالية حركة ت ٤ المنخفضة عن الألفة العالية إلى جلوبولين رابط التيرونين، التي تترك جزءاً صغيراً فقط من ت ٤ الحر للدورة الاستقلابية. أما الألفة المنخفضة لجلوبولين رابط التيرونين إلى ت ٣ فإنها تجعل له حجم توزيع (٤٠ لتراً)، وإجمالية حركة يومية (٦٠٪) أكبر بكثير من ت ٤. لهذا فإن معظم إنتاج ت ٣ يوجد داخل الخلايا. وبين الجدول ١ - ٢ أن نسبة إنتاج ت ٣ اليومي هي ٢٥ ميكروغم، وأن نسبة تصفيته الاستقلابية تساوي ٢٥ لتراً يومياً. أما ت ٣ الخامل، فيُصفى بنسبة كبيرة (١٠٠ لتراً يومياً)، وهكذا بالرغم من انخفاض تركيزه المصلي (٣٠ نانوغم / دل)، فإن نسبة إنتاجه اليومية هي ٣٠ ميكروغم^{١٧، ١٨}.

تأثير الهورمونات الدرقية على العملية الاستقلابية

Effects of thyroid hormones on metabolic process

من الواجب أن يدخل كل من ت ٤ و ت ٣ إلى داخل الخلية حتى يتحقق تأثيرهما الاستقلابي. وفي الوقت الحاضر، تعد هذه عملية فعالة. وحالما يدخل هورمونا الدرقية إلى الخلية، يرتبطان بمستقبلات خاصة، من الممكن إشباعها، وهي موجودة على الغشاء البلازمي، وغشاء الميتوكوندريا mitochondria، وداخل النواة^{١٩}. وهكذا يبدو محتملاً أن تنفذ الهورمونات الدرقية تأثيراتها في مواقع كثيرة. ولم يتضح تماماً بعد كيف ترتبط هذه المواقع بالتأثيرات الخاصة والمتداخلة. ويبدو في المؤكد أن ارتباط ت ٣ مع النواة هي الخطوة الأولى في بعض جوانب عمل الهورمون الدرقي. وبعد فترة قصيرة من دخول هورمونات الدرقية، تزداد فعالية بوليميريزات وفوسفوكينيزات الحمض النووي الريبوزي

RNA polymerases and phosphokinases ، وفسفرة البروتينات النووية . فمن المحتمل إذن أن يبدأ عمل الهرمونات الدرقية على مستوى انتساخ الجينات gene transcription . إلا أن أهمية كل من هذه الأعمال لم تتحدد بعد .

ولم تتحدد حتى الآن العلاقة بين تعزيز استهلاك الاكسجين consumption (وهي مهمة كبرى للهرمونات الدرقية) ، وتوفر الهرمونات الدرقية على المستوى الخلوي . ولكن الكشف عن وجود مواقع خاصة لربط اليودوتيرونينات على غشاء الميتوكوندريا mitochondria الداخلي ، واستجابة المتقدرات المورفولوجية والوظيفية إلى هرمونات الدرقية ، توحي بأنها ربما كانت مركز تنظيم زيادة استهلاك الاكسجين ، إذ يخفر كل من ت ٤ و ت ٣ بناء بروتينات المتقدرات ، وقبط uptake ثنائي فوسفات الادينوزين ADP الحادث بالحامل

carrier mediated ، والتنفس . ونتيجة لذلك ، يمكن أن يزداد استهلاك المتقدرات للاكسجين ، وتتعزز قدرتها التنفسية ، وتولدها لثلاثي فوسفات الأدينوزين ATP . إضافة إلى ذلك ، يخفز ت ٣ قبط كل من الأحماض الأمينية والسكر من قبل الخلايا المتنوعة في المستنبتات culture . وهذا التأثير سريع في البداية ، و يبدو أنه يحدث بواسطة مستقبلات خاصة ب ت ٣ ، ويعتمد على حفز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP داخل الخلية . وهكذا ، يوجد لهرمونات الدرقية مراكز عمل متعددة في الخلية ، بالرغم من أن كيفية ، وتنسيق ، وتكامل آلية هذه التأثيرات لم تتحدد بعد . وتأثيرات الهرمونات الدرقية الاستقلابية عديدة . فهي تؤثر على حركية kinetics كثير من الهرمونات ، والأنزيمات ، واستقلاب الركائز substrates ، والأملاح ، والفيتامينات ، وتكوين وحيوية كل الأنسجة والأعضاء تقريباً . وسنبحث فيما يلي التأثيرات السريرية التي لها صلة وثيقة بموضوعنا :

توليد الحرارة CALORIGENESIS

إن زيادة النسبة الاستقلابية الأساسية (BMR) basal metabolic rate ، كما تعكسها زيادة استهلاك الاكسجين هي واحدة من المهام التقليدية للهرمونات الدرقية . ومن الممكن توضيح هذه الاستجابة التي تولد الحرارة في الحيوان ككل ، بسهولة ، بقياس النسبة الاستقلابية الاساسية BMR ، أو بتسجيل نسق استهلاك الاكسجين في الأنسجة المستحضرة tissue preparations . والاستجابة إلى ت ٣ أسرع من الاستجابة إلى ت ٤ ،

وتعكس فترة الإبطاء الأخيرة نزع يود ت ٤ متحولاً إلى ت ٣. ولم تتضح بعد الآلية التي تنفذ بواسطتها الهرمونات الدرقية التأثيرات التي تولد الحرارة. فمن المحتمل أن تنتج هذه التأثيرات عن حفز أو تنبيه أنزيم Na-K-ATPase ، لأن توليد الحرارة الحادث يعكس الطاقة المستهلكة في زيادة نقل الصوديوم والبوتاسيوم عبر غشاء الخلية. ومع ذلك، فهذه الآلية ليست مقبولة من الجميع. وتعكس هذه التأثيرات تعزيز نشاط المتقدرات *mitochondria*، كما أوجت بذلك الدراسات الحديثة.

استقلاب الزلال PROTEIN METABOLISM

يرتبط النمو والتطور، بصورة وثيقة، بعمل الهرمونات الدرقية، إذ تتخلف عمليات النضج في القصور الدرقية، وتعود إلى الحالة الطبيعية بتعويض الهرمون الدرقي. ويحدث بناء البروتين والأنزيمات في الفئران التي استؤصلت درقياتها، استجابة إلى جرعات متوسطة من ت ٤. وينتج عن فرط المعالجة بد ت ٤ اختلال في بناء الزلال وزيادة في تركيز الأحماض الأمينية في البلازما. لذلك يبدو أن النمو والنضج بحاجة إلى جرعة معينة من الهرمون الدرقي.

استقلاب النشويات CARBOHYDRATE METABOLISM

يبدو أن معظم تأثيرات الهرمونات الدرقية تحفز استقلاب النشويات إذا قورنت بتأثيرات الهرمونات الأخرى، إذ تتعاضد استجابة فرط السكر الدموي *hyperglycemic response*، الذي ينتج عن تحلل الجلايكوجين *glycogenolysis* واستحداث السكر *gluconeogenesis*، إلى الكاتيكولامينات، بفعل الهرمونات الدرقية. ومن الممكن أن ينتج ذلك عن زيادة حساسية جهاز أدينيلات سيكليز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي

adenylate cyclase-cyclic AMP system، التي تسببها الهرمونات الدرقية. إضافة إلى ذلك، تيسر الجرعات الكبيرة من ت ٤ استحداث السكر بتوفير الطلائع *precursors* مثل: الأحماض الأمينية، واللبات (لاكتات)، والجليسيرول. كما تحفز الهرمونات الدرقية نسبة قبط الجلوكوز من النسيج الدهني.

استقلاب الدهون LIPID METABOLISM

تسبب هورمونات الدرقية انخفاضاً مميزاً في مستوى الكوليستيرول المصلي . و يتحقق ذلك بزيادة تفريغ في الفئات أولاً ، وبتحويله الفعال إلى أحماض مرارية ثانياً . وتعزز الهورمونات الدرقية بناء الكوليستيرول أيضاً ، ولكن النتيجة النهائية عادة هي انخفاض مستوى الكوليستيرول المصلي^{٣٤} . وتنسق الهورمونات الدرقية كلا من إنتاج ثلاثي الجليسريدات ونكوصها . و يتزايد انحلال الدهن lipolysis واستنفار الأحماض الدهنية من أماكن تخزينها ، نتيجة زيادة نشاط الكاتيكولامينات ، والجلوكاجون ، والستيرويدات ، وهورمون النمو الذي يعزز الهورمون الدرقي . وتزداد أيضاً أكسدة الأحماض الدهنية . وبالرغم من تعزيز استجابة بناء ثلاثي الجليسريدات إلى الهورمون الدرقي أيضاً ، فإن النتيجة النهائية هي انخفاض مستوياتها المصلية^{٣٥} .

استقلاب الفيتامينات VITAMIN METABOLISM

تسبب الاستجابة الاستقلابية العامة إلى الهورمون الدرقي زيادة على طلب الفيتامينات وقيمات العامل Co-factor . و يعتمد أنزيم فلافوكينيز flavokinase الذي يحول الريبوفلافين إلى فلافين أحادي نيكوليتيد وفلافين ثنائي نيكوليتيد flavin mononucleotide and flavin dinucleotide ، على الهورمون الدرقي . ويحدث عوز قيمات الأنزيمات deficiency of coenzymes في الفرط الدرقي ، مثلاً بسبب زيادة الحاجة إليها وقلة إنتاجها من الفيتامينات الخاصة بها . وتحدث في القصور الدرقي زيادة الكاروتين في الدم وتنتج عن قلة تكوين فيتامين (أ) والريتينين وهي الصبغة اللازمة لتلاؤم الظلام dark adaptation .

الجهاز العصبي الودي SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تشبه معظم المظاهر السريرية لفرط الدرقية مظاهر فرط النشاط الودي . إلا أن حركية الكاتيكولامينات تبقى عادية . وإنه من المحتمل كما يبدو الآن ، أن العديد من هذه المظاهر تنتج عن تأثير الكاتيكولامينات المتزايد بسبب زيادة الهورمون الدرقي . ففي قلب الفأر ، ترهف الهورمونات الدرقية استجابة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي إلى تنبيه مستقبلات بيتا B-receptors . و يبدو أن هذا ناشئ عن زيادة عدد المستقبلات دون

زيادة الألفة إليها^{٥٧}. كما يبدو أنها تشمل الخطوات التي تعقب المستقبلات أيضاً. ومن ناحية ثانية، لا تنعكس كل التأثيرات الظاهرة لهورمونات الدرقية التي تشبه تأثير الجهاز الودي بمضادات الأدرينالين. لذلك من المحتمل أن تكون مهام الهورمونات الدرقية والكاتيكوكولامينات متضايقة additive، بالرغم من أنها تعتمد على بعضها البعض^{٥٨}.

التناسق في توفير الهورمون الدرقي

MODULATION OF THYROID HORMONE ECONOMY

التيروتروبين (الموجهة الدرقية)

Thyrotropin (thyroid stimulating hormone TSH)

إن الموجهة الدرقية أعظم منظم لحالات الغدة الدرقية المورفولوجية والوظيفية. ففي غيابها، تضمر الغدة ويقل بناء الهورمون وإفرازه. وتخفز الموجهة الدرقية كل خطوة تستخدم في بناء الهورمون وإفرازه (الشكل ١ - ٢). ويشمل هذا احتجاز اليوديد وتعضونه، والتحليل الزلالي proteolysis لجلوبولين الدرقية الذي يطلق الأيودوتيرونينات. ويتم العديد من هذه التأثيرات بحفز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP في الدرقية^{٥٩، ٦٠}.

وهناك خلايا خاصة في النخامية الأمامية (خلايا الموجهة الدرقية thyrotropes)، تبني وتفزر الزلال السكري، الموجهة الدرقية، ويقدر وزنها بـ ٣٠٠٠٠. وتتكون من سلسلتين (أ) و (ب)، حيث تعطى السلسلة (ب) خصوصيتها. أما السلسلة (أ) فهي قاسم مشترك بين الزلالات السكرية الأخرى مثل هورمون اللوتنة (LH) leutinizing hormone، والموجهة الجريبية follicle stimulating hormone (FSH). ومستوى الموجهة الدرقية المصلية الكاملة هو حوالي ٥ ر. إلى ٥ ميكرووحدات / مل. ويمكن الكشف عن الوحيدات الفرعية الحرة (أ) في المصل العادي، بينما تنكشف الوحيدات الفرعية الحرة (ب) في حالات القصور الدرقي وبمصاحبة أورام التيروتروف النادرة التي تفرز الموجهة الدرقية فقط.

اليود Iodine

إن اليود مطلب أساسي في تركيب الهورمون الدرقي، وله تأثيرات وظيفية ومرضية

على عمل الدرقية (الشكل ١ - ٢). و يسبب التعرض الحاد من اليود (< ٢ مغم) إحصاراً في التعضون، و ينتج عن ذلك انخفاض في تركيب ت ٤ و ت ٣، و تسمى هذه الظاهرة تأثير وولف تشايكوف الحادة *acute Wolff-Chaikoff effect*. ولا يؤدي التعرض المستمر لكميات متوسطة إلى كبيرة من جرعات اليود عادة إلى القصور الدرقي الدائم، عند الأشخاص العاديين، حيث يحدث إفلات من الإحصار. ومع ذلك فإن بعض المصابين بمرض جريفز، والتهاب هاشيموتو الدرقي، وحالات الفرط الدرقي التي تعقب المعالجة (الجراحية أو اليود المشع)، معرضون لاحتصار دائم يؤدي إلى حدوث دراق وقصور درقي (وذمة اليوديد المخاطية *iodide myxedema*).

وبالعكس، يمكن أن يسبب التعرض لكميات كبيرة من اليود فرطاً درقياً (يود بازيدوف *Jod-Basedow*). وكان يعتقد عرفاً أن هذا يحدث في مناطق عزو اليود فقط. إلا أنه تبين في الفترة الأخيرة، أنه سبب مهم للسمية الدرقية عند مرضى الدراق العقيدي في مناطق وفرة اليوديد أيضاً^{٩٣}. ومن الممكن أن يتعرض المرضى إلى كميات كبيرة من اليود على شكل مقشعات، ومواد التباين في التصوير الشعاعي، وعلاجات، وأطعمة صحية غنية بالنباتات والأعشاب البرية^{٩٤}. وتحدث هذه الظاهرة عادة عند المرضى المسنين المصابين بدراق عقيدي ذاتي الوظيفة، حيث تؤدي إلى نسبي مرضاة ووفاة مرتفعتين. و يرافق الفرط الدرقي الناشئ عن اليود، قبط منخفض من اليود المشع، الذي يفشل في المعالجة لهذا السبب، وتأخر في الاستجابة إلى مضادات الدرقية. و يتأكد التشخيص عادة، بوجود قبط يود مشع منخفض وزيادة في تفرغ اليود البولي (الكمية بمغم / يوم).

وأهم تأثير دوائي لليود على الغدة الدرقية، من الناحية السريرية، هو إحياء تحرير الهورمونات الدرقية. ومع أن هذا التأثير يحدث في الغدة الدرقية العادية، فإنه أكثر وضوحاً في الغدة المفرطة وظيفياً، حيث يحدث الإحياء خلال ساعات، فتتخفض مستويات الهورمون الدرقي المصلية إلى مستوى سوي الدرقي. ونادراً ما ينشأ قصور درقي، لأن تأثير اليود يتعدل بزيادة إفراز الوجهة الدرقية. ورغم ذلك، فإن تأثير اليود هذا مستقل عن الوجهة الدرقية، لأنه يحدث في العقيدات التلقائية ومرض جريفز. ولا يمكن لهذه الآلية أن تعزى إلى تأثير وولف تشايكوف الحاد، لأن حدوثها سريع جداً. و يستفاد سريعاً من هذا التأثير السريع الحاد لليود في معالجة النوبة الدرقية *thyroid storm*.

وأخيراً، يمتلك اليود تأثيراً سحرياً على الغدة الدرقية، ألا وهو الإقلال من الفرط الوعائي **hypervascularity** والفرط التنسجي **hyperplasia** الخاصين بالدراق السمي المنتشر في مرض جريفز. ويساعد هذا التأثير كثيراً في معالجة هذا الاضطراب جراحياً. ولا يوجد تفسير لآلية تأثير اليود الدوائي هذا حتى الآن.

الأدوية Drugs

تتنافس كوابح الدرقية **THYROID INHIBITORS** أو الأيونات السالبة (الصاعداً **anions**) مع اليوديد على نظام العبور (الاحتجاز **trapping**) الفعال. وقد استعملت البيركلورات في علاج الفرط الدرقي سابقاً، ولكنها تستعمل الآن في الكشف عن عيوب التعضون الدرقي فقط (اختبار التفريغ بالبيركلورات).

إن أميدات الثيون **THIONAMIDES**، بروبايل ثيو يوراسيل والميثيمازول، مضادات الدرقية الرئيسية المستعملة حالياً. وهي تحبط ربط اليود العضوي والتفاعل الاقتراني بطريقة فعالة. وهناك عدد من الأدوية الأخرى التي تستطيع توليد الدراق، لكنها يندر أن تسبب قصوراً درقياً. وتشمل هذه حمض البارامينوسيليك، وتوليوتامين، وأميدات السلفون، وريسورسينول، وساليسيلات، وفينيل يوتازون. ويمكن لمضاد مستقبلات بيتا، بروبرانولول، أن يولد دراقاً من الناحية النظرية، لكنه يحبط نزع يود ت ليتحول إلى ت₃، مما يسبب تدني مستوى ت₃ المصلي. وقد نشر تقرير عن قصور درقي نتيجة استعمال دوبامين، الذي يحبط إفراز الموجة الدرقية، في حالات الصدمة الناشئة عن مرض قلبي^٧.

وتسبب أملاح الليثيوم **LITHIUM SALTS** التي تستعمل في معالجة مرضى الاكتئاب الموسمي **manic-depressive psychosis**، دراقاً وقصوراً درقياً عند الأشخاص المهيشين. ويحبط الليثيوم، كاليود، إطلاق الهرمونات الدرقية. ويبدو أن وجود التهاب الدرقية منيع الذاتية يهيء المريض إلى حدوث قصور درقي بسبب الليثيوم^٧.

وتحتوي العديد من الأغذية الطبيعية على عوامل مضادة للدرقية، مثل الملفوف، والكرنب، واللفت، واللفت السويدي، والمسطرة. ولكنه يندر أن يحدث دراق بسببها، إلا أنها تساعد في سرعة تكوينه في مناطق الدراق المتوطن الذي ينشأ بسبب عوز اليود.

وتحبط الجلو كوكورتيدات **GLUCOCORTICIDS** محور الوطاء - النخامية - الدرقية في العادة. وتقلل جرعاتها الدوائية تركيز الموجهة الدرقية المصلية عند المرضى العاديين والقاصرين درقياً، كما تحبط استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين. إضافة إلى ذلك تزداد مستويات الموجهة الدرقية عند الأشخاص العاديين عندما تنخفض مستويات الكورتيزون المصلية، مما يوحي بأنه ربما كان الجلو كوكورتيدات دور كمنظم فسيولوجي لإفراز الموجهة الدرقية. وتسبب الستيرويدات انخفاضاً في مستويات ت ٤ المصلية، نتيجة إحباط إفراز الموجهة الدرقية على الغالب.

وتحبط الجرعات الدوائية **pharmacologic doses** للجلو كوكورتيدات الغدة الدرقية مباشرة، وتسبب انخفاضاً سريعاً في مستويات ت ٤ المصلية لدى المصابين بالفرط الدرقي. وتحبط نزع يود ت ٤ إلى ت ٣، فينقص بالتالي مقدار الأخير في المصل. وبالعكس من ذلك يزداد تركيز ت ٣ المصلي نتيجة إعطاء الجلو كوكورتيدات^٧.

وبالرغم من أن **sex hormones** الجنسية تسبب انخفاضاً في الموجهة الدرقية المصلية باستعمالها المؤقت الحاد، فإنها تحفز استجابتها إلى محررة التيروتروبين **TRH** باستعمالها المزمن. لهذا تكون الاستجابة عند السيدات أكبر منها عند الرجال. وتكون الاستجابة أكبر ما يمكن عند السيدات الحوامل أو اللاتي يتناولن ستيرويدات ممانعة للحمل. وترفع الاستروجينات تركيز جلوبولين رابط التيرونين **TBG**، مما يؤدي إلى زيادة مستويات ت ٤ وت ٣ الكلية في المصل، وبالمقابل فإن للأندروجينات تأثيراً معاكساً. ورغم ذلك، فإن تركيزي ت ٤ الجر المطلق وت ٣ الحر لا يتغيران نتيجة المعالجة بالهورمونات الجنسية. والمدى العادي لمستويات ت ٤ وت ٣ متساوية عند السيدات والرجال.

الحمل **Pregnancy**

تنضخم الغدة الدرقية في أثناء الحمل، ويحتل سماع لفظ **bruit** فوق الدرقية، الذي يعكس زيادة جريان الدم فيها. ويزداد قبط اليود المشع بصورة أولية بسبب حدوث عوز اليود الناشئ عن زيادة إفراز اليوديد البولي. ويزداد تركيز جلوبولين رابط التيرونين **TBG** بعد الشهر الأول من الحمل، كما تزداد المستويات الكلية لكل من ت ٤ وت ٣.

إلا أن المستويات الحرة تبقى عادية. ولا تتغير مستويات الموجة الدرقية في أثناء الحمل، ولكن استجابتها إلى محررة التيروترويين TRH تزداد غالباً، بسبب حالة فرط الاستروجينات. وتتفاقم التغيرات التي تحدث في أثناء الحمل الطبيعي إذا كان هناك حمل عنقودي. وقد يكون الكثير من المريضات انساميات ذرقياً، وتكون كلاً قيمتي الهورمون الدرقي الكلوية والحرارة مرتفعة. ويبدو أن الفرط الدرقي عند المريضات ناتج عن إفراز موجة درقية شاذة (وغالباً ليست موجة القند المشيمية البشرية human chorionic gonadotropin HCG) من الأرومة الغازية trophoblast. وتكون استجابة الموجة الدرقية TSH إلى محررة التيروترويين TRH منخفضة عند المصابات بحمل عنقودي^{٣، ١١، ١٧}.

السن Age

إن تركيز ت٤ المصلي مرتفع عند الولادة، ويتناقص نحو المستوى العادي خلال السنة الأولى. أما ت٣ المصلي فيكون منخفضاً وقت الولادة بسبب عدم نضج نزع يوديناز ٥ deiodinase النسيجي، ولكنه يصبح عادياً بسرعة وربما تجاوز المستويات العادية للبالغين خلال اسبوعين. وتبقى مقادير ت٣ في السن المبكرة أعلى منها في سن متقدمة حتى بعد البلوغ بقليل^{١٥}. ثم تناقص مستوياتها من العمر المتوسط إلى الشيخوخة. وتبقى مستويات الموجة الدرقية ثابتة مدى الحياة، باستثناء زيادة أولية في فترة ما بعد الوضع مباشرة، إلا أن استجابتها إلى محررة التيروترويين تقل باستمرار ند الرجال، بتقدم السن^{١٧}.

الأمراض غير الدرقية Nonthyroid illnesses

تحدث مجموعة من التغيرات في استقلاب الهورمون الدرقي عند المصابين باضطرابات غير درقية واسعة المدى^{٢٢}. وقد تمت دراسة هذه التغيرات بالتفصيل في مرض

السكري، واليوريميا، وأمراض الكبد، والمخمصة starvation. والقاسم المشترك فيها هو انخفاض مستويات ت₃، وزيادة مستويات ت₃م في المصل. وتنتج هذه التغيرات عن انخفاض فعالية نزع يودينيز ت₄ - ٥ - (توليد ت₃)، ونزع يودينيز ت₃م - ٥ - (نكوص ت₃م). وأغلب الظن أن هذين الأنزيمين متشابهان إن لم يكونا الأنزيم نفسه ويعمل على ركائز مختلفة. وتدعى هذه المجموعة من التغيرات في مستويات ت₃ وت₃م المصلية عند الأشخاص المعلقين أو المجهدين متلازمة ت₃ المنخفض (low T₃ syndrome)، أو متلازمة سوي الدرقية المعلق (euthyroid sick syndrome). وقد تكون هذه المتلازمة مؤقتة أو مزمنة في طبيعتها.

والتغيرات في مستويات ت₄ المصلية متباينة عند مرضى أسوء الدرقية المعلقين. إذ يكون تركيز ت₄ المصلي الكلي عادياً أو منخفضاً حسب شدة المرض. وفي بعض الأحيان، وليس فيها جميعاً، يكون انخفاض مستوى ت₃ المصلي ناتجاً عن انخفاض مستويات جلوبولين رابط الثيرونين TBG المصلي. إضافة إلى ذلك يكون تركيز ت₄ المصلي الحر إما عادياً أو منخفضاً أيضاً، وتكون مستوياته المصلية الحرة مرتفعة أحياناً. وقد يوحي الجمع بين انخفاض مستويات ت₄ وت₃ بوجود حالة القصور الدرقي عند الأشخاص المعلقين. ولكن ترافق زيادة مستوى ت₃م المصلي والتركيز العادي للموجهة الدرقية ينفي القصور الدرقي.

ويمكن أن تزداد مستويات ت₄ الكلية والحرة المصلية أحياناً، عند مرضى أسوء الدرقية المعلقين. ويتم استبعاد الفرط الدرقي في هذه الحالات، إذا ترافقت مستويات ت₃ الكلية المنخفضة مع مستوياتها الحرة العادية. ويتأكد تشخيص حالة سوي الدرقية باستجابة الموجهة الدرقية العادية إلى محررة الثيروتروين TRH^{١١}.

ويكون تركيز الموجهة الدرقية عادياً أو قليل الارتفاع عند مرضى أسوء الدرقية المعلقين، ولكن إذا زاد التركيز عن ١٢ ميكرووحدة/مل (المدى العادي ٢ - ٥

ميكرووحدات/مل)، يجب أن يوحي ذلك بالقصور الدرقي . وحقاً، يمكن أن يكون مستوى الموجة الدرقي أعلى من ذلك، مدة قصيرة في فترة النقاهة من مرض حاد، لذلك يعاد قياس الموجة الدرقي مراراً لتحديد درجة الإرتفاع ومجده. وتكون استجابة الموجة الدرقي إلى محررة التيروترويين عادية أو منخفضة انخفاضاً متوسطاً في متلازمة سوي الدرقي المخلول. وهكذا بالرغم من التغيرات الحادة في مستويات الهورمون الدرقي المصلية عند المرضى المخلولين، فإنهم أسوياء الدرقي عموماً. أما الحالة الاستقلابية المحيطية عند مرضى متلازمة سوي الدرقي المخلول، فإنها لم تتضح تماماً، ولم يعرف ما إذا كانت هذه التغيرات في استقلاب الهورمون الدرقي مفيدة أم ضارة.

ويحدث على نحو مميز، انخفاض في تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصلي عند المرضى بعطل مزمنة شديدة مثل الكلاء nephrotic syndrome أو التشمع الكبدي. وبالنسبة يكون تركيز ت4 الكلي المصلي منخفضاً، ولكن تركيزه الحر يبقى عادياً. وبالعكس، ربما يكون تركيز جلوبيولين رابط التيرونين مرتفعاً في التهاب الكبد الحاد، والتهاب الكبد المزمن النشط، وفي التشمع المراري الأولي، ويكون مصحوباً بارتفاع مستوى ت4 الكلي المصلي، ولكن مستوى ت4 الحر يبقى عادياً، ومن ناحية ثانية، يكون لدى مرضى القصور الدرقي الذين لديهم مرض كبدي منيع للذات، جمع متناقض وواضح من انخفاض مستويات ت4 الحر المصلية مع مستويات مرتفعة أو عادية من ت4 الكلي في المصل. وقد يؤدي هذا الجمع إلى تأخير تشخيص حالة القصور الدرقي إذا قيس تركيز ت4 الكلي المصلي فقط^{١٠}.

اختبارات المهام الدرقيّة **THYROID FUNCTION TESTS** **قبط اليود المشع (RAIU) Radioactive iodine uptake**

كان اختبار قبط اليود المشع من الدرقي أكثر اختبار شائع مباشر لوظائف الغدة

الدرقية في السابق. إلا أن كثرة استعماله تدنت بعد إدخال اختبارات غير مباشرة لهذه المهام، تفوقه دقة وصواباً. وتضاءلت فائدته أيضاً بسبب انخفاض مستوياته العادية، نتيجة انتشار إغناء الطعام باليود، وازدياد استهلاكه. وفي الآونة الأخيرة تعززت فائدة هذا الاختبار في تشخيص حالات سمية درقية عديدة مثل التهاب الدرقية تحت الحاد، أو الذي يشفى تلقائياً، والذي يتميز بانخفاض مستويات قبط اليود المشع بدل أن يكون مرتفعاً، كما هو الحال في الفرط الدرقي التقليدي.

وتستعمل معظم المراكز الطبية يود ١٢٣ في إجراء قبط اليود المشع. ولهذا النظر عمر نصف قصير، يرافقه تعرض ضئيل للأشعة بالمقارنة مع يود ١٣١. وتغطي الجرعة عن طريق الفم (حوالي ١٠٠ ميكروكوري)، ولا تحتاج إلى غذاء خاص قبل الدراسة. وبعد فواصل زمنية محددة (٦ و ٢٤ ساعة بعد الجرعة عادة)، يسجل محتوى الدرقية من يود ١٢٣ بجاما كاميرا مناسبة، ويستنبط قبط اليود المشع. ويتراوح المدى العادي بين ١٠% و ١٥% بعد ٦ ساعات، وبين ١٥% و ٣٠% بعد ٢٤ ساعة. وفيما يلي الحالات التي تصاحبها تغيرات في قبط اليود المشع:

أولاً : زيادة قبط اليود المشع من الدرقية

أ (فرط الدرقية، وقد يكون طبيعياً في فرط درقي ناشئ عن تناول ٣

ب) الاستجابة المعاوضة بعد كبت الغدة الدرقية

Compensatory response following thyroid gland suppression

١. الشفاء من كبت الهرمون الدرقي

٢. الشفاء بعد إيقاف الأدوية المضادة للدرقية

٣. الشفاء بعد التهاب الدرقية تحت الحاد

جـ) الاستجابة المعاوضة لزيادة فقدان الهرمون

Compensatory response to excessive hormone loss

١. الكلاء Nephrotic syndrome

٢. حالات الإسهال المزمنة

د (حالات عوز اليود

١. مدخول غذائي غير كاف

٢. خسارة عالية (الحمل، عيب الديها لوجينيز)

هـ (عيوب البناء الحيوي للهورمون

ثانياً : انخفاض قبط اليود المشع

أ (القصور الدرقي (مرض هاشيموتو، قصور درقي ضامر، التهاب درقي تحت

حاد [مرحلة مبكرة]، التهاب درقي ليمفاوي، أدوية مضادة للدرقية،

عيوب البناء الحيوي [عيوب نخامية أو وراثية])

ب (كبت الغدة الدرقية

١. هورمون درقي من منشأ خارجي

٢. حالات زيادة اليود

أ — زيادة مدخول اليود الغذائي أو الدوائي

ب — تراكم اليود في أمراض القلب والكل

زيادة قبط اليود المشع INCREASED RAIU

يزداد قبط اليود المشع أكثر مما يمكن في حالات الفطر الدرقي . وقد يرافق الحالات السوية درقياً ، والمعوضة والتميزة بعوامل تنزع نحو حدوث القصور الدرقي . ومن المحتمل أن يصحب الفطر الدرقي الشديد أيضاً قبط مرتفع في البداية (بعد ٦ ساعات) ، وقبط عادي المقدار أو أقل فيما بعد (٢٤ ساعة) . والسمية الدرقية ، عند هؤلاء الأشخاص عادة ، واضحة سريرياً . وفي حالات عوز اليود الحاد أو المزمن ، يكون قبط اليود مرتفعاً ، ويمكن التأكد من حالات عوز اليود بقياس تفريغ اليوديد البولي خلال ٢٤ ساعة ، حيث يكون أقل من ١٠٠ ميكروغم . وقد يستمر قبط اليود مرتفعاً عدة أسابيع بعد إيقاف العلاج بأدوية مضادة للدرقية بسبب معاوضة الغدة الدرقية التي تعقب الكبت الطويل . ولا تكون هذه الحالة مصحوبة بزيادة مقادير الهورمون الدرقي المصلي المحيطي . وقد يكون قبط اليود المشع مرتفعاً في الكلاء ، حيث يعكس المعاوضة لفقدان الهورمون الدرقي الكبير في البول . كما يصاحب الدراق السوي درقياً الناتج عن خلل توليد الهورمون dysshormonogenesis قبط

مرتفع من اليود المشع . ومن ناحية ثانية ، يحتمل أن يكون قبط اليود المشع عادياً عند المرضى ذوي المستويات المرتفعة من ت ٣ والمستويات العادية من ت ٤ في المصل (انسمام ت ٣) .

انخفاض قبط اليود المشع DECREASED RAIU

يتميز قصور الدرقية بقبط يود منخفض . وقد تدنت قيمة هذا الاختبار في تشخيص القصور الدرقي بسبب زيادة مدخول اليود الغذائي . ولذلك يصعب التفريق بين مرضى القصور الدرقي الطفيف ومرضى عاديين ، مقدار قبط اليود المشع عندهم في أدنى المدى العادي . وقبط اليود المشع المنخفض صفة مميزة لحالات ارتفاع تركيز الهورمون الدرقي نتيجة التهاب الدرقية ، والفرط الدرقي الناتج عن اليود (يود بازيدوف) ، والانسمام الدرقي المفتعل *factitious thyrotoxicosis* . وانخفاض قبط اليود المشع الناتج عن زيادة كميات اليود شائع بين المرضى داخل المستشفيات ، لأن كميات كبيرة من اليود موجودة في صبغات التصوير الشعاعي التبايني *radiographic contrast dyes* ، ومستحضرات الفيتامينات والأملاح والمقشعات ومعاليل المطهرات الموضعية .

اختبار التفريغ بالبيريكلورات PERCHLORATE DISCHARGE TEST

يقيم هذا الاختبار الربط العضوي لليوديد داخل الدرقية . فعندما يكون الربط غير تام ، تستمر الغدة باحتجاز كمية وفيرة من اليوديد . ومع ذلك ، تفرغ هذه الكمية بعد إحباط عملية النقل ، لأن اليوديد يبقى حراً داخل الغدة الدرقية . وتحتوي الغدة الدرقية العادية على نسبة قليلة من اليوديد الحر ، لأنه يتعضون بسرعة .

ويجري اختبار التفريغ بالبيريكلورات القياسي ، بجعل جرعة من نظير يود مشع تتراكم في الدرقية . وبعد قياس محتوى الغدة من يود ١٢٣ القائف *tracer I123* ، تغطى جرعة محصورة *blocking dose* من البيريكلورات . ويشكل الانخفاض الملموس في قبط اليود المشع ($< 10\%$) اختباراً إيجابياً ، ويشير إلى عيب في الربط العضوي . ويلاحظ اختبار التفريغ بالبيريكلورات الإيجابي عند مرضى خلل الربط العضوي المحدد وراثياً ، وبعض مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي ، ومرضى جريفز بعد معالجتهم باليود المشع ^{١٣١} .

تركيز الهورمونات الدرقية في المصل (ت ٤ وت ٣)

SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION (T4 AND T3)

إن قياس تركيزات ٤ الكلي المصلي وقياس منسب ت ٤ الحر free T4 index (و يعكس تركيز ت ٤ الحر المطلق)، هما أول اختبارين يجريان لمرضى يشك في إصابتهم بمرض درقي. وإذا اقترن ذلك مع التحليل السريري الدقيق، يمكن الوصول إلى تشخيص وظيفي دقيق فيما يزيد على ٩٠٪ من الحالات. وتتناسب حالة المريض الاستقلابية، في معظم الحالات، مع تركيزات ٤ الحر المصلي أكثر مما تتناسب مع مستوى ت ٤ الكلي المصلي. وقياس تركيزات ٤ الحر مضن ولا يتوافر للاستعمال اليومي حالياً. وهكذا يبقى منسب ت ٤ الحر القياس غير المباشر والأكثر استعمالاً لت ٤ الحر. وقد توافرت مؤخراً عدد تجارية commercial kits* لقياس ت ٤ الحر مباشرة، تعطي مقادير دقيقة^{٢٦}.

و يعكس أي تغيير في تركيز ت ٤ الكلي المصلي الاختلافات في ربط الهورمون أو إنتاجه. ومع أن قياس ت ٤ الحر هو الطريقة الوحيدة، التي يمكن بواسطتها التأكد من هذا الفرق بدون أدنى شك، فإن تركيزات ٤ الحر يمكن تقديره بطريقة غير مباشرة بواسطة اختبارات تعكس ربط الهورمون. ففي اختبار قبط ت ٣ الراتيني T3 resin uptake، تقاس نسبة ت ٤ الحر بإغناء عينات مصلية بكميات قائمة tracer amounts من هورمون موسوم labelled hormone، وحضنها مع مادة جسيمانية particulate material غير قابلة للذوبان، وتتنافس مع زلالات الربط المصلية على ربط الهورمون. وتحدد نسبة الهورمون القائف المرتبط بالمادة الجسيمانية بعد فترة معقولة من الحضانة. وتتناسب هذه النسبة تناسباً عكسياً مع تركيز وألفة أماكن الربط الفارغة في زلالات ربط التيرونينات المصلية وخاصة جلوبيولين رابط التيرونين TBG. وعموماً يستعمل ت ٣ الموسوم labelled T3 كهورمون قائف tracer، كما يستعمل الراتين مبادل الأيونات ion-exchange resin كمادة جسيمانية. ويعطي ناتج مقدار القبط في الأنبوب x تركيز ت ٤ الكلي المصلي منسب ت ٤ الحر. وعلى العموم، هناك ارتباط وثيق بين منسب ت ٤ الحر وتركيزات ٤ الحر المطلق في المصل. ويجب أن يحدد المدى المعادي normal range لمنسب ت ٤ الحر في كل مختبر. وقد أصبح واضحاً الآن أن منسب ت ٤ ربما لم يكن دقيقاً، إذا كانت التغيرات في تركيزات ٤ الحر متطرفة (ويمكن تجاوز هذا الخطأ

بالتعبير عن قبط ت ٣ القائف tracer T3 uptake : حر/مربوط free / bound بدل حر/كلي (free/total) أو بتسوية القبط بالتعبير عنه كجزء من القبط في معمل قياسي^{١٤}. ويستعمل قياس مستويات ت ٣ الكلية والحررة المصلية أساساً لمعرفة حالات خاصة من الفطر الدرقي كانسامي ت ٣ أوت ٤.

زيادة تركيز الهرمون الدرقي في المصل

INCREASED SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION

انطباعات على السمية الدرقية Reflection of thyrotoxicosis

فرط الدرقية HYPERTHYROIDISM : إن زيادة الإنتاج الفعال للهورمون من الدرقية، سواء كان نتيجة مرض جريفز، أو دراق سمي متعدد العقيدات، أو غدوم سام، أو أسباب نادرة مثل الحمل العنقودي أو ورم التيروتروف (منتج الموجهة الدرقية TSH)، يترافق بصفة خاصة مع ارتفاع المستويات المصلية، الكلية والحررة لـ ت ٤ وت ٣. ونسبة زيادة ت ٣ المصلية أكبر من نسبة زيادة ت ٤، بسبب إفراز ت ٣ المفضل من غدد الفطر الدرقي. وينتج عن ذلك نسبة ت ٣ / ت ٤ أعلى من النسبة العادية (الشكل ١-٤)



الشكل ١ - ٤

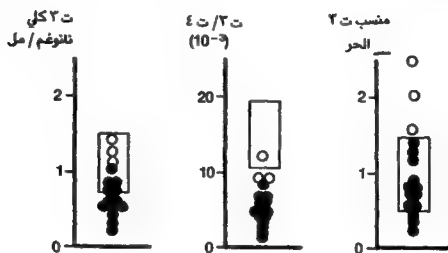
تفريق السمية الدرقية المحدثة بواسطة تدمير الدرقية من مرض جريفز، باستعمال نسبة ت ٣ / ت ٤ المصلين (نانوغم/ميكروغم).
(From Amino, N., et al : Lancet 2:344, 1978).

السمية الدرقية THYROTOXICOSIS : يتميز الفطر الدرقي الناتج عن هورمون درقي من منشأ خارجي (سمية درقية مفتعلة factitious thyrotoxicosis) أو عن تسرب الهورمون المنفصل passive leakage من الدرقية الملتهبة (التهاب درقي)، بتركيز مرتفع من ت ٤ وت ٣ الكلين والحرين في المصل أيضاً. وعموماً تكون نسبة ت ٣/ت ٤ عادية في هذين الاضطرابين. إضافة إلى ذلك، يكون قبط اليود المشع من الدرقية منخفضاً بسبب كبت الهورمون الدرقي للغدة الملتهبة القاصرة. ويوحى الجمع بين السمية الدرقية وقبط اليود المشع المتدني بسمية محدثة باليود (يود بازيدوف) أيضاً. وتؤكد زيادة اليوديد إذا زاد اليوديد البولي عن ١٠٠٠ ميكروغم يومياً.

انسمام ت ٣ T3 TOXICOSIS : إن لدى ٥٪ إلى ١٠٪ من مرضى الفطر الدرقي الحقيقي تركيزاً مرتفعاً من ت ٣ الحر والكلي، ومستوى عادي من ت ٤. ويتسبب ذلك عن إفرازات ٣ المتزايد من الدرقية. ويتحول معظم هؤلاء المرضى في النهاية إلى النمط التقليدي، فينتهون بارتفاع مستويات كل من ت ٣ وت ٤ في المصل. وانسمام ت ٣ شائع أكثر في مناطق عوز اليود. والانسمام الدرقي المفتعل الناتج عن تناول ت ٣ هو انسمام ت ٣ أيضاً، ولكن مستوى ت ٤ المصلي عند هؤلاء المرضى منخفض.

انسمام ت ٤ T4 TOXICOSIS : يظهر مرضى الفطر الدرقي الحقيقي أحياناً انسماماً درقياً متميزاً بمستويات مرتفعة من ت ٤ الكلبي والحر مع مستويات عادية من ت ٣ الكلبي. ولكن يوجد لدى معظم هؤلاء المرضى تركيز مرتفع من ت ٣ الحر في المصل. وقد تم وصف انسمام ت ٤ عند المرضى المسنين الذين يعانون من أمراض حادثة intercurrent، والمرضى الذين تعرضوا إلى اليود في أثناء اختبارات التصوير الشعاعي التبايني، والأشخاص الذين تعرضوا للثخمة من اليود في مناطق عوزه^٦. ومن المحتمل أن يحدث تدني تركيز ت ٣ عند هؤلاء المرضى بسبب خلل في تحويل ت ٤ في الأنسجة المحيطة إلى ت ٣ بعد الأمراض الحادثة، أو بعد تناول الصبغة التباينية contrast dye. وقد تم وصف فرط التيروكسين الدموي المكتسب والمنعزل acquired isolated hyperthyroxinemia عند المرضى المعلومين، وهم في الحقيقة أسوياء الدرقية. فمستويات ت ٣ الكلبي والحر عادية أو منخفضة عند هؤلاء الأشخاص (الشكل ١ - ٥). لذلك يمكن التمييز بين هذه المجموعة من المرضى ومرضى الفطر الدرقي الحقيقي بدراسة تركيز ت ٣ الحر. إضافة إلى ذلك يظهر مرضى فطر

التيروكسين الدموي المكتسب والمنزل استجابة عادية من الموجة الدرقية TSH إلى محرة التيرونين ^{131}TRH .



الشكل ١ - ٥

فحوصات المهام الدرقية في أثناء مرض جاد. تشير الدوائر المفلقة إلى مرضى «أسوء» الدرقية «المطلولين»؛ والدوائر الفارغة إلى «مفرطي الدرقية المطلولين»، ويمثل المستطيل المدى العادي لكل من هذه الفئتين.

العلاقة مع زيادة ربط الهرمون Relation to increased hormone binding

إن ارتفاع تركيز كل من ت ٤ وت ٣ الكليين في المصل، المتزامن مع غياب السمية الدرقية، ينتج دائماً عن زيادة تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG في المصل. ويجب في هذه الحالات، أن تكون المقادير الحرة المصلية لكل من ت ٤ وت ٣ عادية. وينتج ارتفاع جلوبيولين رابط التيرونين المصلي غالباً عن استروجينات خارجية المنشأ (حبوب منع الحمل إلخ) والحمل. والعوامل التي تؤثر في اختلاف تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG المصلي هي كالتالي:

أولاً : زيادة جلوبيولين رابط التيرونين

أ (زيادة الاستروجين [الحمل، الفترة الوليدية، أدوية تحتوي على

استروجينات (حبوب منع الحمل)]

ب (أمراض الكبد

١. التهاب الكبد المعدي والمزمن النشط

Infectious and chronic active hepatitis

٢. التشمع المراري Biliary cirrhosis

(ج) البرفيريا المتقطعة الحادة

Acute intermittent porphyria

(د) عيب وراثي Familial defect

ثانياً : انخفاض جلوبيولين رابط التيرونين

(أ) زيادة الاندروجين (تستوستيرون، ستيرويدات ابتنائية)

(ب) أدوية (بريدنيزون [جرعة عالية]، ديلانتين، سالييلات)

(ج) التشمع المتقدم Advanced cirrhosis

(د) متلازمة الكلاء Nephrotic syndrome

(هـ) مرض مجموعي شديد severe systemic illness

(و) عيب وراثي

إضافة إلى ذلك، يمكن أن يصاحب ارتفاع جلوبيولين رابط التيرونين اضطرابات كبدية عديدة (التهاب الكبد الحاد، التهاب الكبد المزمن النشط، التشمع الصفراوي الاول).

وقد وصفت مؤخراً حالة فرط التيروكسين الدموي الوراثي المنعزل familial isolated hyperthyroxinemia، بأنها يمكن أن يُشتبه بأنها انسمام درقي. وهؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً ومعافون من النواحي الأخرى. وينتج فرط التيروكسين الدموي عن وجود زلال من عائلة الألبومين (فرط تيروكسين دموي ناتج عن خلل الألبوميني دموي وراثي [familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH)]، أو عن تركيز مرتفع من بري الألبومين رابط التيروكسين (TBPA) binding prealbumin) thyroxine في المصل. وربما كان فرط التيروكسين الدموي الناتج عن الخلل الألبوميني الدموي الوراثي شائعاً، ولكن فرط بري الألبومين الدموي رابط التيروكسين الوراثي نادر نسبياً على الغالب ٣٥، ٢٧، ٢٩. وفي كلا الاضطرابين، تكون مستويات ت ٤ الكلية المصلية مرتفعة بينما تكون مستويات ت ٣ الكلية عادية. وينتج هذا النمط عن ربط ت ٤ المفضل بالمقارنة مع ربط ت ٣ من قبل كل من البروتينين. وبسبب هذه الخاصية،

يكون قبط ت ٣ الراتينسي الأنبوبي (RT3U) in vitro resin T3 uptake، إما عادياً أو قليل الارتفاع. وعليه يكون منسب ت ٣ الحر المحسوب مرتفعاً أيضاً، في حين أن تركيزت ٤ الحر المطلق عادي. وهؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً واستجابة الموجهة الدرقية TSH إلى محررة التيروترو بين TRH عادية عندهم.

انخفاض تركيز الهرمون الدرقي في المصل

DECREASED SERUM THYROID HORMONE CONCENTRATION

العلاقة مع القصور الدرقي Relation to hypothyroidism

يتم الكشف عن القصور الدرقي من الناحية الكيميائية الحيوية بانخفاض مستويات ت ٤ وت ٣ الكلية والحرّة في المصل. ويؤكد ارتباط هذا النمط بارتفاع الموجهة الدرقية TSH الأساسي المصلي، تشخيص الاختفاق الدرقي الأولي. ومن الممكن أن يكون لدى بعض المصابين بمرض مجموعي حاد (حوالي ١٠٪)، مستويات منخفضة من الهرمون الدرقي، ولكنهم في الحقيقة أسوياء درقياً. ويتميز هؤلاء المرضى عادة عن أسوياء الدرقية الحقيقيين، بالكشف عن مستوى الموجهة الدرقية الأساسي العادي، وعن ارتفاع تركيزت ٣م في المصل^{١٠}. ومن الضروري إجراء اختبار محررة التيروترو بين حتى يستبعد القصور الدرقي، لأن الموجهة الدرقية الأساسية قد تكون مرتفعة عند بعض هؤلاء الأشخاص. وبصورة مميزة، تكون استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروترو بين عادية أو منبسطة بعض الشيء عند أسوياء الدرقية الملولين، بينما تكون متزايدة في القصور الدرقي الأولي^{١١}.

ومما يجدر الانتباه إليه، أن القصور الدرقي ربما كان مؤقتاً في حالات كثيرة^٢. ويحدث هذا في المرحلة المتأخرة من التهاب الدرقية تحت الحاد وعند مرضى التهاب الدرقية المزمن الكامن (دون السريري) بعد الولادة. ويعاني مرضى أسوياء الدرقية، المعالجون بهورمونات درقية كابتة مدة طويلة، من قصور درقي مؤقت بعد إيقاف العلاج. ومدة مرحلة القصور الدرقي متباينة، إلا أن معظم الأفراد يعودون إلى حالة سوي الدرقية خلال ٨ — ١٠ أسابيع. وبالمثل، يعاني مرضى القوط الدرقي من قصور درقي بعد المعالجة الاجتثاثية ablative therapy، بالجراحة أو اليود المشع، وقد تستمر هذه المرحلة مدة ٦ أشهر. وقد يستفيد بعض هؤلاء المرضى من المعالجة بالهورمون الدرقي، إذا ظهرت لديهم أعراض، إلا

أن معظمهم لا يحتاجون إليها . وإذا أعطيت ، يمكن إيقافها بعد عدة أشهر ، وتجري اختبارات المهام الدرقية (ت ٤ ،) ، منسب ت ٤ الحر ، والموجهة الدرقية (TSH) بعد ٨ أسابيع من إيقاف العلاج المعاكس لمعرفة ما إذا كان القصور الدرقي مؤقتاً أو دائماً .

و يتمكن بعض مرضى الإخفاق الدرقي الجزئي من الاحتفاظ بحالة سوي الدرقية بتفضيل إفراز ت ٣ . و يشاهد ذلك بصورة خاصة عند الأشخاص المصابين بمرض هاشيموتو و مرضى مناطق عزز اليود والدراق المتوطن ، حيث تتدنى مستويات ت ٤ الكلية والحررة إلى مستويات منخفضة في المصل ؛ وتفرز الغدة الدرقية ، بصورة مفضلة ، ت ٣ استجابة إلى ارتفاع مستويات الموجهة الدرقية TSH ، ونتيجة ازدياد حساسية الغدة إلى الموجهة الدرقية أيضاً ؛ وبذلك تثبت الحالة السوية درقياً من ناحية سريرية . وقد ينشأ غلط مماثل عند المرضى الذين عولجوا معالجة اجتثاثية ، ومعظم هؤلاء يصبحون قاصرين درقياً ، خصوصاً أولئك الذين لديهم زيادة في مستويات أجسام مضادة الدرقية .

العلاقة مع انخفاض ربط الهورمون الدرقي

Relation with decreased thyroid hormone binding

بما أن جلوبيولين رابط التيرونين TBG هو الزلال الأكبر الذي ينقل ت ٤ و ت ٣ ، فإن نقصان تركيزه يؤدي إلى مستويات كلية مصلية منخفضة منهما (ص ٣٤) . أما انخفاض مقادير الألبسيوم و بيري البيومين رابط التيرونين في المصل ، فإنها لا تغير مستويات التيرونينات المصلية بصورة كبيرة . والمرضى ذوو المقادير المنخفضة من جلوبيولين رابط التيرونين المصلي عاديون استقلابياً ، لأن تركيزي ت ٤ و ت ٣ الحرين عاديان في المصل . والاضطرابات المصحوبة بانخفاض تركيز جلوبيولين رابط التيرونين المصلي مدرجة في (ص ٣٤) . وغالباً ما تنتج مستويات جلوبيولين رابط التيرونين المتدنية عن خلل في إنتاجه من الكبد ، كما يحدث في التشمع الناشئ عن المعالجة بالأندروجين والجلوكوكورتيكويدات ، أو تنتج عن اضطرابات مجموعة حادة أو مزمنة . وقد تؤدي أيضاً زيادة الخسارة المصاحبة لمتلازمة الكلاء nephrotic syndrome أو الاعتلال المعوي فاقد الزلال protein losing enteropathy ، إلى نقصان مستويات جلوبيولين رابط التيرونين المصلي serum TBG .

وقد يعاني المرضى بعلم مجموعة شديدة severe systemic illnesses من خلل في

ربط ت ٤ وت ٣ بجلوبيولين رابط التيرونين. ويبدو أن ذلك مرتبط بظهور مادة تحبط الهورمون في البلازما في أثناء المرض الشديد^١. وعليه يمكن أن ينتج انخفاض ت ٤ الكلي المصلي عند مريض بطة مجموعية عن الجمع بين انخفاض تركيز جلوبيولين رابط التيرونين TBG وخلل في ربط ت ٤ إليه. ويكون ت ٣ الكلي المصلي منخفضاً بصفة خاصة، عند مرضى العلل المجموعية غير الدرقية (متلازمة ت ٣ المنخفض)، وغالباً ما ينتج ذلك عن خلل في تحويل ت ٤ إلى ت ٣، أكثر من كونه ناشئاً عن انخفاض مستوى جلوبيولين رابط التيرونين أو عن خلل في عملية الربط.

ومستويات ت ٤ الحرة عادة لدى معظم هؤلاء المرضى، ومقادير ت ٣ الحر المصلي منخفضة عندهم. وعلى أية حال، يمكن أن تعطي الطرق غير المباشرة، التي تقيس ت ٤ الحر (منسب ت ٤ الحر)، مستويات منخفضة ومزيفة في هذه الحالة؛ إذ يكون منسب ت ٤ الحر، كما يحتسب من قبط ت ٣ الراتيني التقليدي ومن ت ٤ الكلي، منخفضاً على الأغلب. ويصحح هذا الخطأ جزئياً بتسوية قبط ت ٣ الراتيني أو التعبير عنه: حر/مربوط بدلاً من حر/كلي^{١٤}. وت ٣ م rT3 المصلي مرتفع في متلازمة ت ٣ المنخفض، والموجهة الدرقية TSH الأساسية المصلية عادة؛ وبذلك يمكن تمييز هؤلاء المرضى من مرضى القصور الدرقي. ومن ناحية ثانية، هناك طريقة أكثر دقة، إذا اشتبه بهذه الحالة، وهي قياس تركيز ت ٤ الحر المصلي مباشرة^{١٦}. ويعتبر مرضى متلازمة ت ٣ المنخفض عادين استقلابياً من الناحية العملية، ولا تجب معالجتهم بالهورمون الدرقي. وعادة تنبذ هذه الحالة بعد الشفاء من الحلة الحادة. ولم يتقرر بعد إذا كانت هذه التغيرات مضرّة أم لا على المدى البعيد..

ت ٣ المعكوس في المصل (ت ٣ م) (SERUM REVERSED T3 (rT3))

إن ت ٣ م هو على الغالب، نتاج انحلال غير فعال لتكوص degradation ت ٤ في الأنسجة المحيطية، وتفرز الدرقية كميات قليلة منه. ومستوياته الكلية مرتفعة في فرط الدرقية ومنخفضة في قصورها. ولقياس ت ٣ م المصلي استعمالان سريريان. فمستوياته مرتفعة عند نهاية الحمل في السائل السلوي amniotic fluid وفي دم الحبل السري. ومستوياته منخفضة عند الرضع المصابين بقصور درقي وليدي. لذلك يمكن أن تستخدم مستويات ت ٣ م عملياً في تقصي القصور الدرقي قبل الولادة. ولكن استعماله المجدي

يُكمن في إيجاد مستويات مرتفعة من ت٣ الكلبي والحرفي المصل عند الذين يعانون من متلازمة سوي الدرقية المعلوم أو ت٣ المنخفض euothyroid-sick or low T3 syndrome ، إذ يكون العديد من هؤلاء الأفراد مصحوبين بمستويات منخفضة من ت٤ الكلبي والحرفي المصل . و يتفق ارتفاع مقدرات ت٣ في هذه الحالة مع حالة سوي الدرقية، بينما يوحي المقدار المنخفض بوجود القصور الدرقي^{١١} . وتحو مقادير ت٣ عند المصابين باليوريميا إلى كونها عادية . لذلك لا يمكن استثناء تشخيص القصور الدرقي بقياس مستويات ت٣ م.

جلوبيولين الدرقية المصلي SERUM THYROGLOBULIN

يوجد جلوبيولين الدرقية بتركيز منخفض (١٠ نانوغم/مل) في المصل . ويعكس ذلك إفراز الدرقية لهذا الجزيء الكبير . وتوجد مستويات مرتفعة منه عند مرضى الدراق ، والفرط الدرقي ، والتهاب الدرقية ، وأورام الدرقية . ويكون جلوبيولين الدرقية منخفضاً في الانسمام الدرقي المفتل factitious thyrotoxicosis ، وتساعد هذه الخاصية في تمييز هذه الحالة من التهاب الدرقية تحت الحاد^{٣٣} .

وتستعمل مستويات جلوبيولين الدرقية سريرياً بشكل رئيسي في معالجة سرطان الدرقية ، ولكن لا يمكن الاستفادة من قياسه في التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة ، لأن مستويات مرتفعة في كلا الاضطرابين . أما فائدته العظمى فتكمن في متابعة مرضى السرطان الدرقي بعد استئصال الدرقية ، إذ يجب أن تكون مستوياته عادية أو غير قابلة للقياس ، إذا لم يكن هناك مرض نقلي metastatic disease . ويرتفع جلوبيولين الدرقية المصلي عند معظم المرضى الذين تنشأ عندهم رجعة recurrence ورمية أو مرض نقلي . لذلك ، يُعد هذا الاختبار واسماً marker مهماً في الكشف عن انتكاس سرطان الدرقية^{١١، ١٢} .

الكالسيتونين المصلي SERUM CALCITONIN

إن الكالسيتونين هورمون تفرزه الخلايا جنب الجريبة (خلايا ك C cells) من الدرقية العادية . وتتوافر الآن مقاييسات مناعية شاعية تستطيع تمييز المدى العادي للكالسيتونين البلازمي من المستويات المرتفعة . و يترافق ارتفاع الكالسيتونين المصلي مع عدد من الحالات ، وأهمها سريرياً سرطان الدرقية الليسي medullary thyroid carcinoma (MTC) ، إذ تكون مستويات الكالسيتونين الأساسية

في المصل مرتفعة عند معظم المرضى بهذا السرطان، وعادة عند البعض منهم . ويتم تشخيص سرطان الدرقية اللبي عند هؤلاء المرضى بتسجيل ارتفاع في مستوى الكالسيتونين المصلي استجابة إلى اختبار استغزاري باستعمال الكالسيوم أو البنتاجسترين^٦ .

العوامل التي تؤثر في اختبارات المهام الدرقية الادوية DRUGS

يُحبط عدد من الأدوية نزع اليود من ت٤ لتحويله إلى ت٣، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات ت٣ المصلية . وتشمل هذه الأدوية بروبايل ثيويوراسيل (PTU) ، propylthiouracil ، وبروبرانولول propranolol ، وجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids ، وأميدودارون amiodarone ، وأصبغ اليود المختلفة التي تستعمل في اختبارات التصوير الشعاعية^٧ . وتترافق حالة انخفاض ت٣ هذه عموماً ، مع ارتفاع مستوى ت٣ م ومستويات ت٤ والموجهة الدرقية TSH العادية .

ويمكن أن تنتج عن استعمال الأميدودارون والأصبغ التباينية التي تستخدم في التصوير الشعاعي ، زيادة في مستويات ت٤ الكلي والحرفي المصل ، بسبب إحباط خاص لنزع يود ت٤ إلى ت٣ داخل النخامية ، فتنتج عن ذلك زيادة في إفراز الموجهة الدرقية التي تحفز بدورها إفراز ت٤ من الدرقية . وبالرغم من فرط ت٤ الدموي ، يعتبر هؤلاء الأشخاص أسوياء درقياً ، لأن ت٣ المصلي منخفض . ومع ذلك يمكن لأصبغ اليود إحداث فرط درقي حقيقي (يود بازيدوف) ، لهذا يجب إجراء تقييم مفصل بدرجة أكبر للهورمون الدرقي ، إذا اشتبه بالفرط الدرقي سريرياً .

و يقلل الفينيتوين (ثنائي فينيل هيدانتوين) phenytoin (diphenylhydantoin [DPH]) تركيز ت٤ الكلي المصلي بازاحة ت٤ عن جلوبوبولين رابطة التيرونين TBG ، وبتعزيز توليد ت٣ من ت٤ . ويؤدي العمل الأخير إلى تدني تركيز ت٤ الحر المصلي . أما مستويات ت٣ الكلي الحر في المصل فهي عادة عند الذين يتناولون دواء الفينيتوين . وتكون مستويات ت٣ متدنية بنسبة تدني ت٤ . وعموماً ، تكون مستويات الموجهة الدرقية TSH عادية ومتناسبة مع الحالة الاستقلابية لهؤلاء المرضى^٨ .

الاجسام المضادة ANTIBODIES

لقد تم اكتشاف أجسام مضادة موجهة ضد ت ٤ وت ٣ عند بعض مرضى التهاب الدرقية المزمن، والقصور الدرقي الأولي، ومرض جريفز، والليمفوم الدرقي^{٢٤}، وتكون التيرونينات المصلية إما مرتفعة أو منخفضة بصورة مزيفة اعتماداً على طريقة التحليل؛ إذ تعطي المقاييسات التي تعتمد على تحديد نسبة الرابطة القائفة tracer ligand المربوطة بجسم مضاد خارجي المنشأ (المستعمل في طريقتي الطور الصلب solid phase، أو الجسم المضاد المزدوج double antibody)، مستويات مرتفعة من ت ٤ وت ٣، بسبب التعداد المتدني الذي يرافق الجسم المضاد من المنشأ الخارجي. ومن ناحية أخرى، تعطي المقاييسات التي تقيس الرابطة الموسومة الحرة free tracer ligand (مثل طريقتي الفحم المظلي coated charcoal أو سيفاديكس Sephadex)، مستويات منخفضة من ت ٤ وت ٣، بسبب التعداد المنخفض في الجزء الحر. وكلما كانت مستويات ت ٤ وت ٣ متضاربة مع الصورة السريرية بشكل واضح، فإن الاشتباه بوجود أجسام مضادة من منشأ داخلي يكون قوياً.

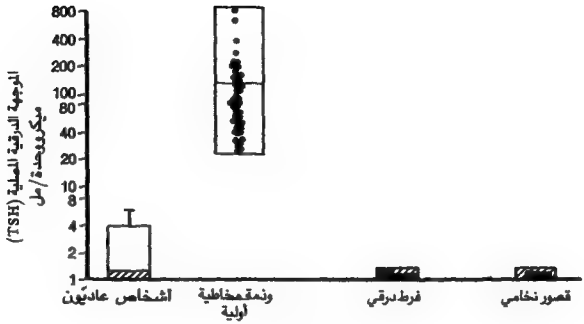
تقييم محور الوطاء — النخامية — الدرقية

EVALUATION OF HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS

تركيز الموجهة الدرقية الاسامي في المصل

BASAL SERUM THYROTROPIN (TSH) CONCENTRATION

إن قياس تركيز الموجهة الدرقية المصلية الأساسية ببقايسة مناعية شعاعية حساسة، هي الطريقة المثلى للكشف عن الإخفاق الدرقي الأولي (الشكل ١ - ٦). ففي الإخفاق الدرقي الأولي، يكون مستوى الموجهة الدرقية المصلي المرتفع، مصحوباً بمستويات منخفضة من ت ٤ وت ٣. ومع ذلك، يمكن أن تبقى مستويات الهرمونات المصلية (خصوصاً ت ٣) ضمن المدى العادي أو حتى مرتفعة ارتفاعاً طفيفاً، إذا كان الاحتياطي التعويضي للدرقية كافياً. ويوجد هذا النمط — ارتفاع تركيز الموجهة الدرقية، وانخفاض ت ٤، ومستوى ت ٣ عادي — بكثرة في مرض هاشيموتو. ويوصم هذا الجمع بالقصور الدرقي الكامن (دون السريري)، لأن الكثيرين من هؤلاء المرضى، خصوصاً ذوي مستويات الموجهة



الشكل ١ - ٦

تركيز الموجة الدرقية المصلية serum TSH في حالات مختلفة. تشير المناطق المخططة إلى قيم لا يمكن تمييزها من الصفرة؛ وتبين الدوائر المغلقة قيمة الموجة الدرقية المصلية لدى عدد من المرضى. ويلاحظ في قصور الدرقية الأولي الطفيف ارتفاع أقل مما هو مبين، في تركيز الموجة الدرقية المصلية.

الدرقية المصلية المرتفعة، يتجهون نحو القصور الدرقي السريري في النهاية.

و يشير القصور الدرقي المصحوب بمستويات الموجة الدرقية العادية أو غير القابلة للقياس، إلى قصور درقي ثانوي ناتج عن عوز نخامي (عوز الموجة الدرقية)، أو عوز وراثي (عوز محررة التيروترو بين TRH) (الشكل ٦-١). وقد يكون لدى العديد من المصابين بقصور درقي ثانوي (حوالي ٢٥٪) ارتفاعات متوسطة في مقادير الموجة الدرقية المصلية. وينشأ هذا التناقض عن إفراز موجة درقية تتفاعل مناعياً، ولكنها خاملة بيولوجياً^{١٣}.

وتركيز الموجة الدرقية غير قابل للقياس عند معظم مرضى السمية الدرقية (الشكل ١ - ٦). ومعظم المقاييس المناعية الشعاعية الموجودة حالياً لقياس الموجة الدرقية، لا تميز بين مستواها المصل الأساسي المكبوت من المدى العادي. وقد يصبح التمييز بين مرضى السمية الدرقية والأشخاص العاديين متظوراً في المستقبل، إذا استحدثت مقاييس مناعية شعاعية أكثر حساسية، لتحليل الموجة الدرقية الأساسية في المصل. أما في

الوقت الحاضر، فإن استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين هي الاختبار الأفضل لتقييم شخص ما، إذا كان سوياً أو مفرطاً درقياً؛ إذ لا تحدث محررة التيروتروبين TRH ارتفاعاً في الموجهة الدرقية المصلية عند مريض السمية الدرقية.

ويصاحب حالات القوط الدرقى النادرة، التي تنتج عن فرط إفراز الموجهة الدرقية من قبل أورام نخامية، ارتفاع في مستوى الموجهة الدرقية المصلية. كما لوحظ إضافة إلى ذلك، زيادة متفاوتة في تركيز الوحدة (أ) subunit (a) بالمقارنة مع الوحدة (ب). ومن ناحية ثانية، لا يظهر هؤلاء الأشخاص استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين. ومن الممكن وجود فرط إفراز الموجهة الدرقية عند بعض المصابين بمقاومة الأنسجة المحيطية للهورمون الدرقي، وعند آخرين بدون ورم نخامي. والعلاقة بين وحدتي الموجهة الدرقية (أ) و(ب) عادية عند هؤلاء المرضى، واستجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين عادية عندهم أيضاً^{٢٨}. وقد تم وصف مثل هؤلاء المصابين بمقاومة الأعضاء المستهدفة target organs للهورمون الدرقي في الآونة الأخيرة فقط^{٢٩}. وهم يظهرون ارتفاعاً في مستويات كل من ت ٤ وت ٣ الكلبيين والحرين في المصل. وتكون الموجهة الدرقية المصلية إما عادية أو مرتفعة على عكس ما هو متوقع عندما تكون مقادير الهورمون الدرقي مرتفعة. ويحتاج المصابون بمقاومة نسبية عامة إلى كمية كبيرة من الهورمون الدرقي حتى يقولوا أسوياء استقلابياً، أما الذين تقتصر مقاومة الهورمونات عندهم على النخامية فيصبحت سمينين درقياً، لأن استجابة الأنسجة المحيطية إلى زيادة الهورمون الدرقي عادية. وهذه المتلازمات نادرة ومعظمها وراثي، لذلك يساعد التفحص العائلي في تمييز هذه الاضطرابات عن فرط درقي ناتج عن أورام تفرز الموجهة الدرقية^{٣٠}.

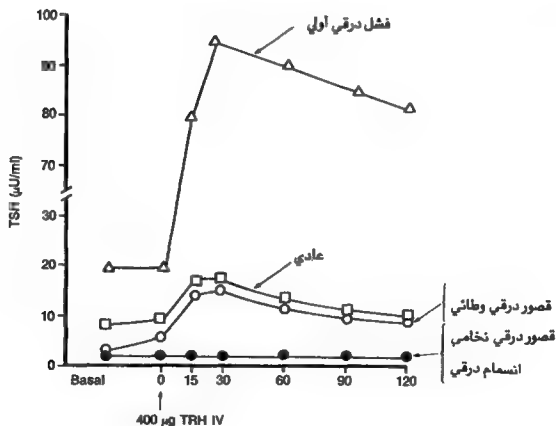
اختبار تنبيه محررة التيروتروبين TRH STIMULATION TEST

يمكن الكشف عن احتياطي الموجهة الدرقية من المنشأ الداخلي، الذي تفرزه خلايا التيروتروف النخامية، باستجابة إفراز الموجهة الدرقية من هذه الخلايا إلى محررة التيروتروبين من منشأ خارجي. وتناسب استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين مع تركيز الموجهة الأساسي الأولي في المصل، أي إنه كلما ارتفع مستوى الموجهة الدرقية الأساسي، ارتفعت استجابتها إلى محررة التيروتروبين. وهكذا، يضحك هذا الاختبار أي خلل في نسبة إفراز الموجهة الدرقية. ويؤكد غياب الاستجابة في السمية الدرقية وجود

إحباط في إفراز الموجهة الدرقية . و يساعد هذا الاختبار كثيراً في تشخيص المصابين بفرط درقي ذي مظاهر غير عادية أو فرط درقي خامل **apathetic hyperthyroidism** .

و يتم إجراء الاختبار القياسي بسحب عينات الدم لقياس مستويات الموجهة الدرقية المصلية، ١٥ دقيقة قبل إعطاء جرعة (٤٠٠ ميكروغم) من محررة التيروتروين في الوريد، ثم عند إعطائها، ثم بعد ١٥ و ٣٠ و ٦٠ و ٩٠ و ١٢٠ دقيقة من إعطائها . و يرتفع تركيز الموجهة الدرقية إلى القمة عند الأشخاص العاديين بسرعة بعد ١٥ إلى ٣٠ دقيقة، ثم ينخفض ببطء على مدى ساعتين إلى ثلاث ساعات (الشكل ١ - ٧) . ومدى الاستجابة الطبيعية واسع . وتتراوح الزيادات العادية بين ٢٥ إلى ٣٠ ميكرووحدة/مل، بمعدل ١٥ ميكرووحدة / مل تقريباً .

Thyroid physiology and testing of thyroid functions 25



الشكل ١ - ٧

الموجهة الدرقية الأساسية TSH في المصل واستجابتها إلى محررة التيروتروين TRH (٤٠٠ ميكروغم في الوريد)، كما هي مبينة بالنسبة إلى أشخاص عاديين وآخرين مصابين باضطرابات درقية مختلفة.

وتتزايد استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين في القصور الدرقي الأولي. وإذا كان تركيز الموجهة الدرقية المصلية الأساسي مرتفعاً، وكانت الفحوصات السريرية والكيميائية الحيوية متفقة مع تشخيص قصور درقي، فعندها يكون اختبار محررة التيروتروبين غير مبرحاً. أما إذا كان لدى المريض زيادة طفيفة أو ملتبسة في مستوى الموجهة الدرقية المصلية الأساسي، فإن استجابتها المتزايدة إلى محررة التيروتروبين تؤكد تشخيص القصور الدرقي. ويتميز القصور الدرقي ذو المنشأ النخامي بتركيز الموجهة الدرقية المنخفض، وباستجابة طفيفة أو معدومة إلى محررة التيروتروبين. وبالمقارنة مع ذلك، يتميز الإخفاق الدرقي الناتج عن عيب وراثي باستجابة عادية أو متأخرة القمة.

وأكثر استعمال سريري لاختبار تنبيه محررة التيروتروبين في الوقت الحالي، هو في حالات اشتباه السمية الدرقية، عندما توحى بذلك الدلائل السريرية، ولكن مستويات ت₄ و ت₃ المصلية الكلية والحرة ملتبسة؛ إذ تؤكد الاستجابة دون العادية أو المنبسطة تشخيص الانسحاب الدرقي. ومع ذلك، لا تكون الاستجابة دون العادية واصمة للانسحاب الدرقي، لأن مثل هذا النمط موثق عند بعض أسوياء الدرقية المصابين باضطرابات درقية تشمل غدومات درقية مفرطة وظليفاً، واعتلال جريفز العيني، ومرض جريفز المعالج، ودراقاً متعدد العقيدات. لذلك يجب أن يعتمد القرار النهائي في ضرورة التدخل العلاجي، على الوضع السريري للمريض.

اختبار كبت الدرقية THYROID SUPPRESSION TEST

إن قبط اليود المشع من قبل الغدة المفرطة وظليفاً بصورة تلقائية، لا يتم كبته بمجموعة جرعات من ت₃ (١٠٠ ميكروغم يومياً لمدة ٨ إلى ١٠ أيام)، بغض النظر عن السبب. إذ يكون عمل الغدة الدرقية مستقلاً عن الموجهة الدرقية، في جميع حالات الفوط الدرقي الحقيقي، وبالتالي لن يكبت المورمون المنشأ الخارجي مهام الدرقية. وبالرغم من أن اختبار الكبت الشاذ عند استعمال ت₃ في حالات الفوط الدرقي، ليس واصماً لتشخيص مرض جريفز، إلا أنه يشير إلى هذا الاضطراب بقوة. وعلى العموم، تُعد الاستجابة عادية إذا انخفض قبط اليود المشع إلى أقل من نصف القبط البدئي.

وفي الوقت الحاضر، حل اختبار محررة التيروتروبين محل اختبار كبت ت₃ بصورة كبيرة، للتأكد من تشخيص الفوط الدرقي الطفيف. ويختلف اختبار كبت ت₃ عن

اختبار محررة التيروترو بين يكون الاختبار الأول دليلا على تلقائية الدرقية، بينما بين اختبار محررة التيروترو بين TRH إذا ما كانت النخامية تستثمر بوجود كمية عادية أو متزايدة من الهورمون الدرقي في الدورة الدموية.

وقد حل اختبار محررة التيروترو بين محل اختبار كبت ت ٣ عند المرضى المسنين والمصابين بمرض قلبي. فإذا اشتبه بوجود غدة درقية لا يمكن كبتها، عند مثل هؤلاء المرضى، فإن اختبارات ٣ يعرضهم للمعاناة من التأثيرات المؤذية الناجمة عن زيادة مستويات الهورمونات الدرقية المجتمعة من المنشأين الداخلي والخارجي. لذلك، فإن اختبار محررة التيروترو بين آمن من اختبار كبت ت ٣. ويتوافق الاختباران عند معظم المرضى، ومع ذلك، ذكر التناقض بينهما عند المصابين بمرض جريفز السوي درقياً euthyroid Graves' disease^{٣٤}.

اختبار تنبيه الموجهة الدرقية TSH STIMULATION TEST

من النادر أن يستعمل اختبار تنبيه الموجهة الدرقية الآن، فلقد صاحبه تأثيرات جانبية عديدة، واستعيض عنه باختبار محررة التيروترو بين. ويعتمد الاختبار على مقدرة الموجهة الدرقية من منشأ خارجي أن تحدث زيادة في قبط اليود المشع من الدرقية. وفائدته المحتملة لا تزال تكمن في التنبؤ بوجود درقية مكبوتة فعالة عند المرضى الذين عولجوا بهورمون درقي لمدة طويلة، كما يمكن استعماله في تسريع إيقاف علاج الكبت بنجاح. ويمكن استعمال التفريس الومضاني scintigraphy بعد تنبيه الموجهة الدرقية، لمعرفة ما إذا كان عدم تراكم يود ١٢٣ القائف tracer I₁₂₃ في جزء من الدرقية ناتجاً عن لا تكون نصفي hemiagenesis أو عن نسيج درقي عادي ولكنه مكبوت عند مريض بدوم درقي مفرط وظيفياً hyperfunctioning thyroid adenoma.

اختبارات أمراض الدرقية منبهة الذاتية

TESTS FOR AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

وسمات اضطرابات المناعة الذاتية Markers of autoimmune disorders

إن الاضطرابات الدرقية الثلاثة الكبرى التي يعتقد أن المناعة الذاتية أساسية في تكوينها هي مرض جريفز والتهاب هاشيموتو الدرقي والقصور الدرقي الأولي الضامر

primary atrophic hypothyroidism . وتتميز كلها بوجود عيارات مرتفعة من أجسام مضادة ذاتية في المصل . وتشمل أكثر الاختبارات المستعملة ، أجسام مضادة الجسيم الصفري **antimicrosomal antibodies** وأجسام مضادة جلوبيولين الدرقية **antithyroglobulin antibodies** . وتتوافر الآن مجموعة عدد تجارية لقياس هذه الأجسام المضادة بدقة . وفائدة اختبار مضادة الجسيم الصفري أكبر لأنه إيجابي بعمار مرتفع في كثير من المرات . وأجسام مضادة الجسيم الصفري موجودة عند كل مرضى (٩٥%) هاشيموتو تقريباً ، ونسبة عالية (٨٠%) من مرضى جريفز ، ولكن نسبتها عند مرضى القصور الدرقي الضامر أقل من ٧٠% . وتوجد عيارات منخفضة منها عند حوالي ١٠% من الأشخاص العاديين وعند بعض مرضى أورام الدرقية .

وتظهر الأجسام المضادة بعيارات متوسطة بصورة مؤقتة عند مرضى التهاب الدرقية تحت الحاد ، وقد توجد عند ٥٠% من مرضى متلازمة التهاب الدرقية الليمفاوي وفرط الدرقية الذي يشفى تلقائياً (التهاب الدرقية الصامت **silent thyroiditis**)^{٣٨} . ويكون قبط اليود الدرقي المشع من الدرقية في كلا الاضطرابين ، منخفضاً في أثناء فترة الانسجام الدرقي ، وهذه ميزة مفيدة في تفريق هذه الحالات من حالات الفرط الدرقي الحقيقي . ويوحى وجود الاجسام المضادة بأن منشأ القصور الدرقي يكمن في الغدة الدرقية وليس ناتجاً عن قصور وظيفي أو نخامي .

وبما يلفت النظر ، أن أجسام مضادة الجسيم الصفري وأجسام مضادة جلوبيولين الدرقية عند مريضات الدرقية منيعة الذاتية ، تنخفض باستمرار في أثناء الحمل . وبعد الوضع ، ترتد عيارات الأجسام المضادة ، وتصل الذروة بعد ٣ إلى ٤ أشهر . ويمكن ربط تفشي حدوث كل من الانسجام والقصور الدرقيين بصورة مؤقتة في فترة النفاس ، بهذه التغيرات في عيارات الأجسام المضادة^٤ .

اختبارات خاصة بجلوبيولينات المناعة في مرض جريفز

SPECIFIC TESTS FOR IMMUNOGLOBULINS IN GRAVES' DISEASE

من المتفق عليه ، أن مرض جريفز ينتج عن وجود جلوبيولين أو جلوبيولينات مناعية معوية ، ترتبط بالغشاء الدرقي البلازمي ، وتنشط أنزيم الأدينيلات الحلقي **adenylate cyclase** ، وتحث نمواً درقياً وتزيد نسبة إنتاج وإفراز الهرمون . ولتوضيح وجود

مثل هذه الجلوبيولينات، نتمتع على اختبارات فعاليتها الحيوية. ولا يتوافر أي من هذه الاختبارات للاستعمال الروتيني، ولكن يمكن الحصول عليها من مختبرات البحوث المتخصصة. وقد تم الكشف عن هذه الجلوبيولينات المناعية في البداية، بمقاييس حيوية يشار إليها عموماً بمقاييس الموجهة الدرقية طويلة المفعول LATS. وهذه المقاييس إيجابية عند عدد متوسط (حوالي ٥٠%) فقط من المصابين بمرض جريفز. وفي الفترة الأخيرة، تم تطوير مقاييس لإحباط ربط الموجهة الدرقية الموسومة بيود ١٢٥. وتقيم هذه المقاييس إذا ما كان باستطاعة جلوبيولين المناعة ج IgG من المريض أن يعيق ربط الموجهة الدرقية الموسومة، مع مستقبلاتها في مستحضرات الغشاء الدرقي البشري (جلوبيولينات مناعة تحبط ربط الموجهة الدرقية [TBII] TSH binding-inhibitory immunoglobulin). والمقاييس الإيجابية لهذه الجلوبيولينات موجودة عند ٥٠% إلى ٨٠% من المصابين بمرض جريفز النشط. وبالرغم من سهولة إجراء هذه المقاييس، فإنها لسوء الحظ لا تتفق تماماً مع نشاط مرض جريفز وشدة.

وأكثر مقاييس يؤمل عليها في الوقت الحاضر، هي التي تقيس قدرة جلوبيولين المناعة ج IgG على زيادة تركيز أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP في شرائح درقية بشرية، ومستحضرات الأغشية، أو (مؤخراً) في مزرعة خلايا درقية (جلوبيولين المناعة منه الدرقية [TSI] thyroid-stimulating immunoglobulin). وهذه الفحوصات إيجابية عند ٨٠% إلى ٩٠% من المصابين بمرض جريفز. وقد طورت الدراسة المنهجية المتقدمة، بصورة مثيرة، حساسية مقاييس جلوبيولين المناعة منه الدرقية TSI، باستعمال خلايا مزرعة. وتوحي النشرات الحديثة أن عياراتها تتفق مع النشاط المرضي، وأن هذا الاختبار يمكن استعماله في التنبؤ باستجابة المصاب بمرض جريفز إلى مساق علاجي طبي بأدوية مضادة الدرقية. ويوحى ارتفاع جلوبيولين المناعة منه الدرقية TSI عند امرأة حامل مصابة بمرض جريفز، بأن ذريتها معرضون للإصابة بالانسداد الدرقي الوليدي. وقد يصبح استعمال هذا الاختبار بشكل روتيني مبرراً، إذا أظهرت الدراسات السريرية المقارنة الأخرى درجة عالية من الخصوصية والاتفاق مع نشاط مرض جريفز^{٢٢}.

تصوير الدرقية THYROID IMAGING

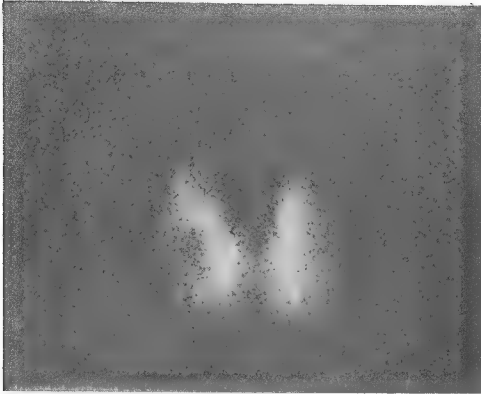
التفريس الومضاني الخارجي EXTERNAL SCINTIGRAPHY

يسر هذا الإجراء باستعمال النظائر المناسبة، تقييم حجم الغدة الدرقية الوظيفية وشكلها وخصائصها. ويمكن الكشف عن المواد الموسومة بالنظائر التي تفضل التركز في الدرقية وقياسها بواسطة مفراس مسطر rectilinear scanner، أو بكاميرا ومضان ثابتة stationary scintillation camera. ويطبع المفراس المسطر صورة الدرقية بالتحرك بنمط معين فوق مجال الدرقية. ويسجل ما يطبع بطراز من التتقيط على ورق أو فلم تصوير شعاعي. وتقدر هذه التفريسة حجم الدرقية بدقة، وهي قيمة في احتساب جرعات يود ١٣١ في معالجة الفرط الدرقي. وتسمح أيضاً بتحديد موقع العقيدة الدرقية المجسوسة باستعمال واسم مشع radioactive marker. إلا أن هذا الإجراء، يحتاج إلى وقت طويل، والمعالج المطبوعة ليست واضحة بالمقارنة مع الجاما كاميرا.

إن كاميرا الومضان الثابتة ذات الثقب الصغير pin-hole (جاما كاميرا) التي تفحص مجال الدرقية كله، أكثر رواجاً في الوقت الحاضر. وتعرض الصورة على شاشة فلورية، كما يمكن طبعاها فوتوغرافياً (الشكل ١ - ٨). وهذه الطريقة أسرع وأكثر وضوحاً من المفراس المسطر (حوالي ١ - ١٥ سم). إضافة إلى ذلك، يمكن أخذ لقطات جانبية ومائلة، مما يسر تحديد مواقع العقيدات الغائرة بدقة.

وتستعمل في تصوير الدرقية نظائر اليود المشع. ويستعمل حالياً يود ١٢٣ في التفريس التشخيصي الروتيني. فحياته النصفية قصيرة (١٢ ساعة)، والجرعة الشعاعية التي يتعرض لها المريض صغيرة جداً (٣٠ ميليراد)، في حين أن الجرعة الشعاعية لتفريسة يود ١٣١ هي حوالي ٥٠٠ ميليراد. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة ماسة لاستعمال يود ١٣١ في الكشف عن نقيلات بعيدة من السرطانات الدرقية المتمايزة.

ويحتجز التكنيشيم ٩٩م بيرتيكنينات بواسطة الدرقية أيضاً. ويمكن استعماله في تصويرها. إلا أن هذا النظير لا يتعضون، ويرشح بحرية من الغدة الدرقية خلال وقت قصير. وبسبب حياته النصفية القصيرة ومكوته المؤقت داخل الغدة، فإن التعرض الشعاعي منخفض جداً (١٠ ميليراد). لذلك يمكن إعطاء جرعات كبيرة من تكنيشيم ٩٩م



الشكل ١ - ٨

تفريسة جاما كاميرا للدرقية. صورة ومضائية للدرقية بيضاء على ارضية سوداء. تبين التفريسة (منظر أمامي) درقية ذات حجم طبيعي تحتوي على منطقة «باردة» في الجزء الأوسط من الفص الايمن. (بذئ من د. رالف ر. كافاليري).

بيرتيكنيتات للأشخاص ذوي قبط اليود المشع المنخفض، حتى يسهل تصوير الدرقية. ويمكن إجراء التفريسات خلال ساعتين من إعطاء الجرعة. إضافة إلى ذلك لا يتأثر التصوير بالأدوية التي تحصر التعضون (بروبايل ثيو يراسيل وميثيمازول). والعيب الأكبر لتيكنيشيم ٩٩م بيرتيكنيتات هو أنه لا يعطي أية معلومات تتعلق بجمام الغدة الدرقية باستثناء آلية الاحتجاز trapping mechanism.

وتجربى معظم التفريسات الدرقية لمعرفة درجة الفوط الدريقي في حالات الاشتباه بالسمية الدرقية، أو لتحديد موقع العقيدات الدرقية المجسوسة وإيضاح فعاليتها. والعقيدات إما «ساخنة» (فعالة) أو «باردة» (خاملة) بالمقارنة مع صورة الدرقية العادية المحيطة بها. ويزيد الغياب الوظيفي من فرصة الخباثة في العقيدة المنفردة، إلا أن الغالبية (حوالي ٨٠٪) من العقيدات الباردة (الخاملة) حميدة. أما العقيدات الفعالة، فإنها كلها حميدة تقريباً،

ولكنها يمكن أن تسبب فرطاً درقياً .

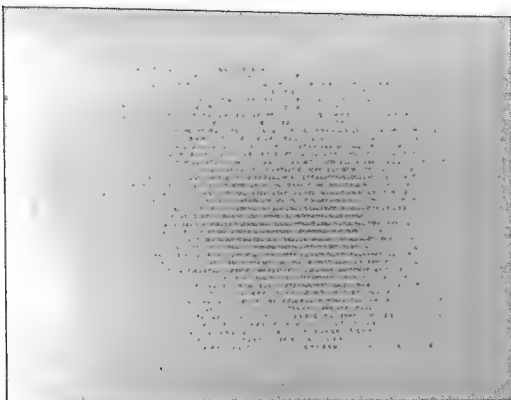
وتستعمل تغريسة يود ١٣١ بعد استئصال الدرقية الكامل ، في تصوير الجسم كله بحثاً عن نقيلات فعالة من السرطان الدرقي . وبالرغم من أن الرواسب الثقيلة من سرطان الدرقية الجربي follicular carcinoma ، يمكن أن تقبض يود ١٣١ أكثر من نقيلات سرطان الدرقية الحليمي papillary carcinoma ، فإن إمكانية تحديد كل منهما و / أو معالجتهما بيود ١٣١ كبيرة (٦٠٪ إلى ٨٠٪) . وبإمكان التفريسات الومضانية التي تستعمل يود ١٣١ أو يود ١٢٣ أن تساعد في الكشف عن كتل خلف القص أو داخل الصدر إذا كانت نسيجاً درقياً ، أو في الكشف عن نسيج درقي منتبذ ectopic في اللسان أو المبيض . وقد تؤكد التفريسات التي تجرى بعد فترة من المعالجة بهورمون درقي من منشأ خارجي (تفريسات الكبت) وجود نسيج درقي فعال ذاتياً ، عند مريض سوي الدرقية ظاهرياً ، يشبه باصابته بمرض جريفز . ويجب عند أخذ التاريخ المرضي التأكد من احتمال وجود الحمل ، لأن تصوير الدرقية بنوكليوتيدات مشعة محظور في أثناء الحمل والرضاعة .

التفريس الفلوري FLUORESCENT SCAN

يستفاد من هذا الاجراء في تحديد محتوى اليود داخل الخلية بدون التعرض لإعطاء النظائر المشعة . وتشع الغدة بواسطة شعاع جاما المستمد من أميريسيوم ²⁴¹americium . ويسبب هذا النظر إصدار أشعة س فلورية من اليود المستقر (يود ١٢٧) ، ويمكن التقاطها بكاشف مناسب ^{٢٣} . وتعطي التفريسة المستقة تقديراً شبه عددي لكمية اليود وتوزيعه داخل الغدة الدرقية (الشكل ١ - ٩) . وهي قيمة في توضيح النسيج الدرقي المكبوت الذي له قدرة وظيفية كامنة ، وفي تشخيص المصابين بالتهاب الدرقية ومتابعهم ^{٤٠} .

تخطيط العدى (التصوير الصوتي) ULTRASONOGRAPHY

وهذه الطريقة مفيدة في تقييم العقيدات الدرقية ، حيث يميز التخطيط الصوتي ، في معظم الحالات ، إذا ما كانت الآفة «الباردة» الميئة بتفريسة نظير مشع ، متكيسة أو مصمتة . والآفات المتكيسة شافة للأشعة (الشكل ١ - ١٠) ، بينما تحدث الآفات المصمتة أصداء عديدة ، وكثيراً ما تحيط بها هالة شافة للصوت (الشكل ١ - ١١) . وتشاهد الآفات المختلطة بكثرة ، وتمثل عموماً ، آفات مصمتة مع نكوص في مناطق جزئية . ونسبة حدوث السرطان في الآفات المتكيسة منخفضة . أما الآفات المختلطة والمصمتة فإنها



الشكل ١ - ٩

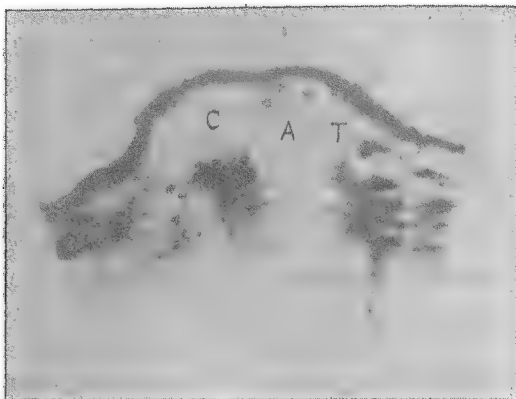
تفريسة درقية فلورية. تبين التفريسة محتوى اليود في الدرقية عند سوي درقياً. (بياذن من د. رالف ر. كافاليري).

نوحى باحتمال وجود السرطان (٢٠٪ تقريباً). ورغم ذلك لا يفرق التصوير الصوتي بين الآفات الدرقية الحميدة والخبيثة، وعليه يجب إجراء المزيد من الفحوصات.

الحزعة الدرقية THYROID BIOPSY

أصبحت خزعة الابرة طرفاً أساسياً في تشخيص العقيدة الدرقية. وقد تطورت هذه الطريقة بنجاح أسلوب رشف الابرة الدقيقة (FNA) fine needle aspiration، واقتترانه بفحص العينة خلويًا^{٢٤}، أو أسلوب خزعة رشف خلوي (ABC) aspiration biopsy cytology. لقد ثبت أنها طريقة سهلة وآمنة عندما تجرى كما وصفها لوهاجن Lowhagen^{٣١}.

يستلقي المريض على ظهره ورقبته ممدودة قليلاً. وبعد تحضير منطقة الرقبة بالمطهرات، تغرز في العقيدة، إبرة قياس ٢٣ موضوعة على عمق سعة ١٠ مل في حامل محقن



الشكل ١ - ١٠

صورة فوق صوتية (مستعرضة) للدرقية. تبين الصورة الصوتية كيساً كبيراً (C) في فص الدرقي الأيمن. والرفامي (القسم الهوائي) (A) منحرفة قليلاً إلى اليسار. ويرى النسيج الدرقي العادي (T) في الجهة اليسرى. (بإذن من د. جريتشين أ. جودنج).

كاميكو. وبامتصاص مستمر تحرك الابر إلى الداخل والخارج في العقيدة، ثم يوقف الامتصاص قبل سحب الابر. و يفرغ محتوى الابر على شريحة زجاجية و يفرش عليها مباشرة. وتوضع الشريحة في كحول ٧٠٪ أو تنشف في الهواء، ثم تثبت وتصبغ (هذا الأسلوب مشروح بالتفصيل في الباب العاشر).

التشخيص النهائي الذي يقدمه اختصاصي الخلويات cytologist يتراوح بين آفة حميدة أو خبيثة أو مريبة في معظم الحالات (٨٠٪). وتشمل الآفات المريبة (٢٠٪) الأورام الجريبية follicular neoplasms التي لا يمكن تمييز طبيعتها عن السرطان بدون فحص المحفظة capsule أو الأوعية لدراسة غزوها. كما يصعب أيضاً تمييز مرض هاشيموتو من ليمفوم الدرقي في بعض الأحيان.



الشكل ١ - ١١

صورة فوق صوتية (مستعرضة) للدرقية. تبيّن الصورة الصوتية آفة مصمتة كبيرة (S) في فص
الدرقية الأيمن، والرغامي (A) منحرفة كثيراً إلى اليسار. ويرى النسيج الدرقي العادي (T) في الجهة
البعدي. (بياذن من د. جريسين أ.و. جودنج).

ويمكن الحصول على لب core من النسيج الدرقي للتشخيص النسيجي
histologic والخلوي بواسطة خزعة من خلال الجلد إما باستعمال إبرة فيم سيلفرمان
Vim-Silverman أو إبرة تروكت Tru-cut (قياس ١٥). وتيسر مثل هذه الاختبارات
وضع التشخيص الصحيح عند حوالي ٩٠٪ من المرضى. وتكمن صعوبات الفحص
النسيجي في التمييز بين عدم جريبي follicular adenoma وسرطان جريبي متمايز جداً
well differentiated follicular carcinoma ، إلا إذا وجد غزو غفطي أو وعائي
واضح. وبما أن الطريقة الأخيرة أكثر خطورة من رشف الإبرة الدقيقة، وليس لها ميزة
حقيقية، فقد تمّ الاستعاضة عنها برشف الإبرة الدقيقة، خصوصاً إذا توافر اختصاصي
خلوي متمرس، حيث تصل نسبة التشخيص الصحيح إلى ٩٦٪^{١٣}.

اختبارات تأثير الهرمون الدرقي على الأنسجة المحيطة

TESTS OF THE EFFECTS OF THYROID HORMONES ON PERIPHERAL TISSUES

إن معظم الاختبارات التقليدية التي تقيم تأثير الهرمونات الدرقية على الأنسجة المحيطة ذات أهمية تاريخية، وليس لها مكان عملي في التقييم المعاصر لتشخيص شخص تشبه إصابته بمرض درقي. ومع ذلك فقد تكون هذه المناسب الاستقلابية metabolic indices المفتاح في تطوير اختبار خاص وحساس ودقيق لقياس فعالية الدرقية في المستقبل. والحاجة إلى تطوير مثل هذا الاختبار ماسة، لأنه لا تتوافر حتى الآن اختبارات تستطيع قياس الحالة الاستقلابية الدرقية، عند المرضى الذين لديهم مستويات مختلفة من الهرمون الدرقي المصلي.

النسبة الاستقلابية الأساسية (BMR) BASAL METABOLIC RATE

تقيس هذه الطريقة استهلاك الأكسجين في أثناء الراحة، إذ يتم قياس تبديد الطاقة وتسويتها بالنسبة إلى مساحة سطح الجسم. ويعبر عن النسبة الاستقلابية الأساسية كنسبة مئوية من الحالة العادية. وتتراوح المستويات العادية بين -10% و $+10\%$. وتكون المستويات متدنية في القصور الدرقي ومرتفعة في الفطر الدرقي. والاختبار مكلف، ويحتاج إلى وقت طويل، وهو غير حساس، ويتأثر بعدة عوامل.

جهاز التصوير الحركي photomotogram

تطول مدة المنعكسات الوترية العميقة deep tendon reflexes في القصور الدرقي وتقصّر في الفطر الدرقي. ويكون الإبطاء في فترة الاسترخاء مرئياً بوضوح عند العديد من مرضى القصور الدرقي. وقد تطورت أجهزة مثل جهاز التصوير الحركي لقياس فترة استرخاء الوتر. والمدى العادي لوتر أخيل Achilles tendon هو ٢٣٠ إلى ٣٥٠ ميلي ثانية. ولكن هذا الاختبار يتأثر بعدة اضطرابات غير درقية، ومجموعة من الأدوية. ولم يحظ هذا الاختبار بتطبيق سريري واسع.

فترة OKd INTERVAL : OKd

يقيم هذا الاختبار تأثير الهرمونات الدرقية على انقباض عضلة القلب، و يقيس

المدة بين بداية مركب QRS في تخطيط القلب ووصول موجة النبض إلى الضغط الانبساطي diastolic pressure للشريان العضدي (صوت كورتكوف Korkot sound). وتساوي فترة QKd العادية حوالي ٢٠٠ ميلي ثانية. وتطول هذه الفترة في قصور الدرقية وتقصّر في السمية الدرقية. وللأسف، توجد عدة عوامل غير درقية تؤثر على هذا الاختبار مما يحد من فائدته السريرية.

التغيرات الكيميائية الحيوية BIOCHEMICAL CHANGES

تؤثر الهرمونات الدرقية في تركيز عدة مركبات في المصل والأنسجة. ومع ذلك، ليس لأي من هذه التأثيرات تطبيقات سريرية عامة. وأكثرها فائدة هو فحص الكوليستيرول المصلي، الذي يكون مرتفعاً في القصور الدرقي ومتدنياً في السمية الدرقية. ويرتفع في قصور الدرقية أيضاً كرياتينين فوسفوكينيز (CPK) creatinine phosphokinase، وهو أنزيم خاص بالعضلات الهيكلية (شريط م م MM band)، وبصورة نادرة العضلات القلبية. ومن الواجب تسجيل هذه الأنزيمات عند مرضى القصور الدرقي الشديد الذين يحتاجون إلى معالجة بهرمونات الدرقية، لأن زيادة مستوياتها عند مثل هؤلاء المصابين بالم في الصدر، يمكن أن تعزى إلى احتشاء عضلة القلب بصورة خاطئة.

ملخص SUMMARY

يستطيع الطبيب أن يتأكد إذا كان مريضه سوياً أو قاصراً أو مفرطاً درقياً، بتقييم سريري دقيق، وحسن اختيار المهام الدرقية. ومع ذلك، يمكن أن يكون تقييم حالة الدرقية الوظيفية أكثر صعوبة عند المرضى الذين يعانون من أمراض أخرى، وعند المرضى الذين سبق أن تناولوا اليود أو الأدوية المختلفة. ويدعو عدم اتفاق الفحوصات المخبرية التي تقيم المهام الدرقية مع التقييم السريري، إلى الاستعانة بإجراء المزيد من الاختبارات.



1. Amino, N., et al.: Differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from Graves' disease, *Lancet* 2:344-346, 1978.
2. Amino, N., et al.: High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism, *N. Engl. J. Med.* 306(14):840-852, 1982.
3. Amir, S.M., Uchimura, H., and Ingbar, S.H.: Interactions of bovine thyrotropin and preparations of human chorionic gonadotropin with bovine thyroid membranes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:280-292, 1977.
4. Anderson, J.W., et al.: Diagnostic value of thyroid antibodies, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 27:937-944, 1967.
5. Bacchi, V., Schussler, G.C., and Kaplan, T.B.: The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:1229-1235, 1982.
6. Birkhauser, M., et al.: Diagnosis of hyperthyroidism when serum thyroxine alone is elevated, *Lancet* 2:53-56, 1977.
7. Cavalieri, R.R., and Pitt-Rivers, R.: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones, *Pharmacol. Rev.* 33(2):55-80, 1981.
8. Cavalieri, R.R., et al.: Serum thyroxine, free T_4 , triiodothyronine, and reverse- T_3 in diphenylhydantoin-treated patients, *Metabolism* 28(1):1161-1165, 1979.
9. Chopra, I.J., et al.: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:63-69, 1979.
10. Chopra, I.J., et al.: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse- T_3 measurement in nonthyroidal illnesses, *Ann. Intern. Med.* 90:905-912, 1979.
11. Clifton-Bligh, P., Silverstein, G.E., and Burke, G.: Unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in treated Graves' hyperthyroidism and in euthyroid Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:531-538, 1974.
12. Erickson, V.J., Cavalieri, R.R., and Rosenberg, L.L.: Phenolic and nonphenolic ring iodothyronine deiodinases from rat thyroid gland, *Endocrinology* 108:1257-1264, 1981.
13. Faglia, G., et al.: Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: evidence for reduced biological activity of immunoreactive thyrotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:989-998, 1979.
14. Felcetta, J.V., et al.: Thyroid function and lipids in patients with chronic renal disease treated by hemodialysis: with comments on the "free thyroxine index," *Metabolism* 28(7):756-763, 1979.
15. Fisher, D.A., et al.: Serum T_4 , TBC, T_3 uptake, T_4 , reverse T_3 , and TSH concentration in children 1 to 15 years of age, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:191-198, 1977.
16. Gavin, L.A., Rosenthal, M., and Cavalieri, R.R.: The diagnostic dilemma of isolated hyperthyronemia in acute illness, *JAMA* 242(3):251-253, 1979.
17. Gavin, L.A., et al.: Extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,3',5'-triiodothyronine (reverse- T_3) and to 3,5,3'-triiodothyronine (T_3) in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44:733-742, 1977.
18. Gavin, L.A., et al.: 3,3'-Diiodothyronine production: a major pathway of peripheral triiodothyronine metabolism in man, *J. Clin. Invest.* 61:1276-1285, 1978.
19. Gavin, L.A., et al.: Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:125-130, 1978.
20. Grossman, W., et al.: Effect of β -blockade on the peripheral manifestations of thyrotoxicosis, *Ann. Intern. Med.* 74:875-879, 1971.
21. Harada, A., et al.: Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentration in sera of pregnant women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:793-797, 1979.
22. Hinds, W.E., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay using cultured human thyroid cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:1204-1210, 1981.
23. Hoffer, P.: Fluorescent thyroid scanning, *Am. J. Roentgenol.* 105:721-727, 1969.
24. Ikekubo, K., et al.: Antithyroxine and antitriiodothyronine antibodies in three cases of Hashimoto's thyroiditis, *Acta Endocrinol.* 89:537-541, 1978.
25. Jackson, I.: Thyrotropin-releasing hormone, *N. Engl. J. Med.* 306(3):145-155, 1982.
26. Kaptein, E.M., et al.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:1073-1084, 1981.
27. Kenimer, J.C., Hershman, J.M., and Higgins, P.H.: The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:482-491, 1975.
28. Kourides, I.A., et al.: Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:534-543, 1977.
29. Larsen, P.R.: Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones, *N. Engl. J. Med.* 306(1):23-32, 1982.
30. Larsen, P.R., Silva, J.E., and Kaplan, M.M.: Relationship between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications, *Endocr. Rev.* 2(1):87-102, 1981.
31. Lowhagen, T., and Sorengen, E.: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smears: a review of 60 cases, *Acta Cytol. (Baltimore)* 18:192-197, 1974.
32. Mariotti, S., et al.: Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia, *N. Engl. J. Med.* 307(7):410-412, 1982.

33. Martino, E., et al.: Dissociation of responsiveness to thyrotropin-releasing hormone and thyroid suppressibility following antithyroid drug therapy of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:543-549, 1976.
34. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, F.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *West. J. Med.* 134:198-205, 1981.
35. Moses, A.C., et al.: Familial euthyroid hyperthyroxinemia resulting from increased thyroxine binding to thyroxine-binding prealbumin. *N. Engl. J. Med.* 308 (16):966-969, 1982.
36. Neldes, S., et al.: Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:997-1001, 1981.
37. Nikkila, E.A., and Kekki, M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J. Clin. Invest.* 51:2103-2114, 1972.
38. Nikoli, T.F., Coombs, G.L., and McKenzie, A.K.: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. *Arch. Intern. Med.* 141:1455-1458, 1981.
39. Rapoport, B., West, M., and Ingber, S.H.: On the mechanism of inhibition of iodine of the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropic hormone. *Endocrinology* 99:11-22, 1976.
40. Rapoport, B., et al.: Depletion of thyroid iodine during subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:610-611, 1973.
41. Robbins, J.: Iodine deficiency, iodine excess, and the use of iodine for protection against radioactive iodine. *Thyroid Today* 3(8):1-6, 1980.
42. Ruiz, M., et al.: Familial dysalbuminemia hyperthyroxinemia: a syndrome that can be confused with thyrotoxicosis. *N. Engl. J. Med.* 306(11):635-639, 1982.
43. Saltiel, A.R., et al.: Regulation of thyroid adenylate cyclase: guanylnucleotide modulation of thyrotropin receptor-adenylate cyclase function. *Endocrinology* 109:1578-1589, 1981.
44. Schneider, A.B., Ikekubo, K., and Kuma, K.: Iodine content of serum thyroglobulin in normal individuals and patients with thyroid tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:1251-1255, 1983.
45. Schuster, G.C., Schaffner, F., and Korn, F.: Increased serum thyroid hormone, binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N. Engl. J. Med.* 299:510-515, 1978.
46. Stemmer, G.W., Heath, H., and Carney, J.A.: Pentagastrin test in MCT. *Clin. Endocrinol. Metab.* 8:299-315, 1980.
47. Snyder, P.J., and Utiger, R.D.: Response to thyrotropin-releasing hormone (TRH) in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:390-395, 1972.
48. Sterling, K.: Thyroid hormone action at the cell level. *N. Engl. J. Med.* 300:117 and 173, 1979.
49. Stockigt, J.R., et al.: Familial euthyroid thyroxine excess: an appropriate response to abnormal thyroxine binding associated with albumin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:353-359, 1981.
50. Takachi, K., et al.: Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect in the thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:144-146, 1970.
51. Tang-Fui, S.C., Hoffenberg, R., and Matsey, M.N.: Serum thyroglobulin concentration and whole-body radioiodine scan in follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Br. Med. J.* 2:298-300, 1979.
52. Tunbridge, W.M.G.: The epidemiology of hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 8(1):21-27, 1979.
53. Vagenakis, A.G., et al.: Iodine-induced thyrotoxicosis in Boston. *N. Engl. J. Med.* 287(11):593-597, 1972.
54. Walton, K., et al.: The significance of alterations in serum lipids in thyroid dysfunction. II. Alterations of the metabolism and turnover of ³H-low density lipoproteins in hypothyroidism and hypothyroidism. *Clin. Sci.* 29:217-238, 1965.
55. Wartofsky, L., and Burman, K.D.: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome." *Endocr. Rev.* 3(2):164-217, 1982.
56. Weintraub, B.D., et al.: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Ann. Intern. Med.* 95:339-351, 1981.
57. Williams, L.T., and Lefkowitz, R.J.: Thyroid hormone regulation of β -adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.* 252:2787-2790, 1977.



البَابُ الثَّانِي

المعالجة الطبّية للدَّرَاقَاتِ الْعُقَيْدِيَّةِ

MEDICAL TREATMENT OF NODULAR GOITERS

فرانسيس س. جرينسبان

FRANCIS S. GREENSPAN

المعالجة الطبية للدراقَات العقيدِيَّة MEDICAL TREATMENT OF NODULAR GOITERS

إن الدراق اللاسَتي مشكلة طبية منتشرة عالمياً . ويعرف الدراق بتضخم في الغدة الدرقية، إلا أن ما يُعدُّ تضخماً ليس محددًا تمامًا^{٣١} . وصنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) الدراقَات إلى مجسوسة، أو مرثية، أو كليتهما حسب النظام المرحلي الآتي :

مرحلة صفر - أ	غياب الدراق
مرحلة صفر - ب	دراق يمكن الكشف عنه بالجلس فقط، ولا يمكن رؤيته حتى بعد مد الرقبة كاملة
مرحلة ١	دراق مجسوس و يرى فقط عند مد الرقبة كاملة
مرحلة ٢	دراق يرى والرقبة في وضعها الطبيعي ولا ضرورة للجلس كي يشخص
مرحلة ٣	دراق كبير جداً يمكن رؤيته من مسافة بعيدة

كان لهذه التعريفات النقصافضة إلى حد ما، فائدة كبرى في عمليات المسح الوبائية الكبيرة. وتزن الغدة الدرقية العادية حوالي ٢٠ غم، ويمكن وصف الدراق بمصطلح أضعاف هذا الوزن^{١٥}. ويمكن جس الغدة الدرقية الطبيعية عادة لدى المرضى ذوي الرقبة النحيلة، وحجم كل فص هو ١ × ٢ سم أفقياً وعمودياً على الأكثر^{١٣}. لذلك يمكن تقدير الدراق بمصطلح أضعاف هذا المقياس. وأخيراً من الممكن أن تتضخم الغدة الدرقية انتشارياً (الدراق المنتشر diffuse goiter)، أو موضعياً، أي بعقيدة واحدة أو أكثر (الدراق العقيدي nodular goiter)^{٣٤}. وستناقش أهمية هذه الملاحظة فيما بعد، حيث إن العقيدات المجسوسة تمثل تضخماً درقياً ودراقاً.

إن نسبة حدوث تضخم درقي أو دراق متباينة تماماً، ويعتمد ذلك على طبيعة الرقعة الجغرافية المسوحة، وعلى نوعية المسح. ففي الولايات المتحدة، ذكر سوكال Sokal^{٤٠} عام ١٩٥٩ أن نسبة حدوث الدراق المجسوس كانت ٤٪، وأيدته دراسة فرامنجهام Framingham، التي كانت نسبة حدوث الدراق فيها ٣٪^{١٠}. ومن ناحية أخرى، ذكر مورتينسون Mortenson^{٢٨} بعد دراسة الفحص الجثثي لسكان الغرب المتوسط، أن التضخم الدرقي موجود عند ٥٠٪ من الأشخاص المعانين. ووصلت نسبة

الدراق إلى ٨٥% في مناطق الدراق المتوطن ذات مدخول اليود المتدني^{٣٣}. وقد رت منظمة الصحة العالمية في عام ١٩٥٨ أن لدى ٢٠٠ مليون شخص، أو حوالي ٧% من سكان العالم، دراقات^{٢١}. ولا يزال ينقص الباحثين حتى الآن، الأرقام الدقيقة عن نسبة حدوث الدراق، لذلك فهي مشكلة ضخمة للغاية.

وقد نتساءل عن سبب اهتمامنا بالدراقات. إن الدراق في الأساس يمثل خطلاً في قدرة الغدة الدرقية على إفراز كمية كافية من الهورمون الدرقي، ناشئاً إما عن عوز في لبننة بنائه الكبرى وبالتحديد اليود، أو عن عملية داخلية تعيق تكوين الهورمون. وهكذا فالدراق آلية تعويضية لعوز هورمون الدرقية. والمشاكل التي تنشأ عن مرض الدراق هي: ١ — قصور الدرقية (إذا لم تستطع الغدة تعويض العوز كاملاً). ٢ — غو الغدة الذي ينتج عنه مشكلات تجميلية، وأهم من ذلك، الأعراض الضاغطة، كعسر البلع وعسر التنفس. ٣ — السمية، في دراق متعدد العقيدات، خصوصاً بعد التعرض لليود. ٤ — احتمال الخباثة في الدراق العقيدي. إضافة إلى ذلك يمكن حدوث فدامة cretinism، أو قصور درقي خلقي مع تخلف عقلي ونمائي شديدين، وصمم واضطرابات عصبية لدى ما يقرب من ١٠% من الرضع المولودين في مناطق ذات عوز يود شديد.

تصنيف الدراق العقيدي اللاسئي

CLASSIFICATION OF NONTOXIC NODULAR GOITER

يمكن تصنيف الدراق العقيدي اللاسئي حسب الأسباب التالية :

أولاً : بيئي

١. عوز يود ١٢٧ (دراق متوطن)

٢. زيادة اليوديد في الطعام أو الأدوية

٣. تناول الأدوية : ليثيوم، ثيوسينات، أميدات السلفون سلفونازيل يوريا، ميشيمازول، بروبايل ثيويوراسيل، ريزورسينول، كوبالت، وأمينوجلوتيثيميد

٤. الأشعة

٥. أسباب متفرقة : فلوريد، كالسيوم، عوامل محمولة بالماء أو الطعام مثل

Brassicaceae، كسافا cassava أو فول الصويا

ثانياً : وراثي

١. خلل توليد الهرمون dysshormonogenesis (دراق وراثي)

٢. حران الأنسجة لهورمونات الدرقية

ثالثاً : مناعي : التهاب هاشيموتو الدرقي

رابعاً : فيروسي : التهاب الدرقية تحت الحاد

خامساً : ورمي : أورام الدرقية

وأكثر سبب شائع للدراق العقيدي اللاستي هو بالتأكيد عوز اليود، وهو مشكلة شائعة في الدول النامية المعزلة والداخلية. ومن المحتمل أن يكون التهاب هاشيموتو الدرقي أكثر سبب شائع للدراق في البلدان المتطورة. كما يحتمل أن يكون خلل توليد الهرمون السبب الثاني من حيث الانتشار، أما الاسباب الأخرى فهي أكثر ندرة.

الدراقات المحدثة بيئياً ENVIRONMENTALLY INDUCED GOITERS عوز اليود (الدراق المتوطن) IODINE DEFICIENCY (ENDEMIC GOITER)

إن حدوث الدراق عند سكان مناطق معينة معروف منذ قرون. ولقد وصف بليني Pliny وإلدر Elder (٢٣ — ٧٩ م.) دراقات حدثت في مناطق معينة في سويسرا^{٣٢}. وفي القرن الثاني عشر استعمل روجر الباليرومي Roger of Palermo الأعشاب البحرية والاسفنج في معالجة الدراق. إلا أنه لم يعرف أن اليود يمنع الدراق البسيط عند الانسان حتى ١٩٢١، عندما ذكر ذلك مارين وكيمل Marine and Kimball^{٢٣}. وبناء عليه، أدخل الملح الميودن في عدة بلاد، وأدى إلى نقص واضح في نسبة حدوث الدراق. ومع هذا ظلت مناطق عديدة دون أن تمس أو تتأثر. ولدى دراسة هذه المناطق، اتضحت العلاقة الوثيقة بين مدخول اليود والعوامل البيئية الأخرى، وبين نشوء الدراق المتوطن^{٤٢}. فإذا نقص مدخول اليود عن مستوى حرج، أو إذا توافرت مولدات الدراق، تحدث دراقات لدى معظم الأطفال وكثير من البالغين مع نسبة عالية من حدوث القصور الدرقي الوليدي أو الغدامة cretinism.

انتشار الدراق المتوطن PREVALENCE OF ENDEMIC GOITER

يمكن تلخيص انتشار الدراق المتوطن في مناطق معينة كما يلي^{٧، ٤٣}:

١. أميركا الشمالية : نادر في الولايات المتحدة وكندا . أما في المكسيك فهناك جيوب للدراق المتوطن .
٢. أميركا الجنوبية : من ٥% إلى ٨% ، وأعلىها في منطقة الأنديز، ولكنه يوجد في مناطق غير جبلية أيضاً .
٣. أوروبا والشرق الأوسط :. هناك جيوب من الدراق المتوطن في المانيا الغربية، وسويسرا، والنمسا، وإيطاليا، واليونان، وتركيا، ولبنان، والعراق .
٤. افريقيا : حيث تشكل مشكلة صحية كبرى بنسبة حدوث تمتد من صفر % في جنوب افريقيا إلى ٨٠% في منطقة أولي في زائير. ويحدث الدراق المتوطن في معظم البلدان الافريقية بنسبة ٢٠% إلى ٥٠% بين السكان .
٥. آسيا : هناك انتشار واسع للدراق المتوطن بنسبة تتراوح بين ١٠% و ٦٠% . أما اليابان فهي خالية من الدراق المتوطن .
٦. ونسبة الانتشار في فيجي وغينيا الجديدة هي ٥٠% إلى ٨٠% . ولقد تم عملياً القضاء على الدراق المتوطن في استراليا ونيوزيلندا .

ورغم أن هذه الصورة تتغير إلى حد ما بإضافة اليود إلى الملح والطعام والماء والأدوية عن طريق زرق الزيت الميودن، يبقى الدراق المتوطن مشكلة منتشرة عالمياً .

الظواهر السريرية CLINICAL FEATURES

هناك ملخصات عديدة وممتازة عن الدراق المتوطن والغدامة (الميكسيديما) المصاحبة له* . يبدأ الدراق المتوطن عادة كدراق منتشر عند الأطفال والمراهقين، ويتطور إلى دراق عقيدي عند البالغين . ومع ذلك هناك غدد درقية غير مجسوسة، ومصحوبة بقصور درقي شديد عند الصغار جداً أو عند الذكور المسنين، ويعتقد أن ذلك ناتج عن ضمور الدرقية .

وقصور الدرقية مشكلة سريرية كبرى . ففي المراحل الأولية، تموض الغدة مدخول اليود المستدني بتضخمها، وبزيادة الموجهة الدرقية (TSH) . وفي المراحل المتأخرة، يظهر قصور الدرقية سريرياً . وتحدث أخطر أشكاله عند الرضع مسبباً الغدامة . وكان ماكاريسون McCarrison^{٢٦} أول من وصف نوعين من الغدامة عام ١٩٠٨ . وأكثرهما شيوعاً هي غدامة الوذمة المخاطية myxedematous cretinism المصحوبة بتخلف عقلي وغثائي وتأخر في نضج العظم وتضخم في اللسان وسماكة في الجلد ونسبة عالية من البكم . والغدامة العصبية

nervous cretinism أقلهما شيوعاً ، ويصحبها البكم ، والتخلف العقلي ، والشلل التشنجي المزدوج spastic diplegia ، نتيجة تلف السبيل القشري النخاعي corticospinal tract^{١٨} . إن هؤلاء المرضى أسوياء الدرقية سريرياً ، وطولهم قريب من العادي و يوجد لديهم دراق . كما تحدث أنواع مختلطة أيضاً . وتبلغ نسبة الفدامة في مناطق الدراق المتوطن العالية ١٠ % .

المنشأ المرضي (الإمراض) PATHOGENESIS

من الواضح تماماً ، أن نقصان مدخول اليود هو السبب الأكبر للدراق المتوطن * . وبالإمكان تقدير مدخول اليود اليومي بقياس إفراز اليود البولي . وقد صنفت منظمة الصحة عبر أمريكا ، درجة الدراق المتوطن معتمدة على اليوديد البولي كالآتي :

درجة ١ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي أكثر من ٥٠ ميكروغم لكل غم كريتينين . وبهذا المستوى ، يكون إمداد الهورمون الدرقي كافياً للتطور العقلي والبدني . ويحدث عند هذه المجموعة دراق بدون قصور درقي .

درجة ٢ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي بين ٢٥ — ٥٠ ميكروغم لكل غم كريتينين . ويحتمل وجود خلل في صنع كمية كافية من الهورمون الدرقي ، في هذه الحالات . وهذه المجموعة معرضة لخطر الفدامة الواضحة .

درجة ٣ : دراق متوطن بمعدل إفراغ يوديد بولي أقل من ٢٥ ميكروغم لكل غم كريتينين . واحتمال الفدامة كبير لدى هؤلاء المرضى .

وسيبحث المنشأ المرضي للدراق من ناحية عامة ؛ حيث يفترض أن آليات التكيف التي يستعملها الجسم لحمايته من عوز اليود ليست كافية لدى كل هذه المجموعات ؛ فيقل إنتاج هورمون الدرقية ، وترتفع الموجة الدرقية TSH ، ويتكون الدراق . وتشمل آليات التكيف هذه زيادة تصفية اليوديد وزيادة صنع ت٣ بالنسبة إلى ت٤ (وهكذا يزداد النشاط الدرقي لكل جزئي من الهورمون) ، وزيادة كتلة النسيج الدرقي (دراق) . وكشفت الدراسات المخبرية على مرضى الدراق المتوطن ، عن أن مستويات ت٤ منخفضة ومستويات ت٣ عادية أو قليلة الانخفاض ، وأن قبط يود ١٣١ وإطلاق جلوبيولين الدرقية مرتفعان ، وأن إفراغ اليوديد البولي منخفض في العادة .

ومع هذا تشارك عوامل أخرى في نشأة الدراق المتوطن. فقد درس ديلانج^١ Delang مجتمعين في جزيرة إيديوي Idjwi Island في بحيرة كيفو، شرقي جمهورية زائير فكانت نسبة انتشار الدراق في المجتمع الشمالي ٤٠٠٤٪، بينما كانت النسبة في المجتمع الجنوبي ٢٠٢٪ فقط. وكان مدخول اليود منخفضاً لدى كلا المجتمعين، إلا أن المجتمع الشمالي يستعمل الكسافا cassava كمصدر أساسي للنشويات، وهي درنه تحتوي على جلو كوسايد لينيمارين linamarin الذي يستقلب إلى ثيوسيانات، ويحتوي على عامل توليد الدراق الاضافي في هذه المنطقة. أما مولدات الدراق الأخرى التي تعمل بالتناسق مع مدخول اليود المتدني فهي: الأيسوثيوسيانات في الحليب^{١١}، ومركبات تشبه ثيو يوريا^{١٢} والفلوريد في الماء^٤. إضافة إلى ذلك، هناك عوامل وراثية تفسر انتشار الدراق عند الإناث، وعند تجمعات أسرية تحمل الدراق^{٢٢}.

مولدات دراق بيئية أخرى OTHER ENVIRONMENTAL GOITROGENS

يمكن تعريف مولدات الدراق بالمواد التي تحبط بناء هورمونات الدرقية، وتسبب تضخماً درقياً ناشئاً عن زيادة إفراز الموجهة الدرقية^{٢٧}. وأكثر سبب شائع على الأرجح، هو زيادة اليود في الطعام (مثل حبوب رماد الأعشاب البحرية kelp tablets)، أو في العلاجات مثل محلول يوديد البوتاسيوم المركز، المستعمل من قبل المرضى بطلل صدرية، أو الاميودارون amiodarone مضادة اضطراب النظم. ويحدث خلل في تكوين هورمونات الدرقية بتأثير وولف تشايكوف Wolf Chaikoff effect^{٥٤}، حيث تحبط الكميات الكبيرة من اليوديد في داخل الدرقية، بيروكسيديز الدرقية. وتستطيع الغدة العادية الإفلات من هذا التأثير بإحباط قبط اليود، وبذلك ينخفض مستواه داخل الدرقية، ويستأنف التعضون. إلا أن الدرقية لا تستطيع أن تتكيف مع زيادة اليوديد عند بعض المصابين بأمراض ضمنية مثل الشهاب هاشيموتو الدرقي أو التليف الكيسي، أو في حديثي الولادة، لهذا يحدث الدراق والقصور الدرقي.

ولقد تم ذكر الأدوية التي تسبب الدراق والقصور الدرقي في ص ٥٧. وأكثر ما نواجهه منها سريراً على الأرجح، هو الليثيوم. فقد استعمل هذا الدواء على نطاق واسع في معالجة الاضطرابات العاطفية. فهو يمنع تكوين القطيرات الذي يحفره أدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic AMP. وبهذا يحبط الليثيوم إطلاق هورمونات الدرقية من

الغدة^٢. ولا ينشأ الدراق عند معظم المرضى الذين يتناولون الليثيوم، ولكنه قد يحدث عند القلة منهم المصابين بمرض درقي ضمني مثل التهاب هاشيموتو الدرقي. وتشمل المعالجة بإضاف الليثيوم أو إضافة جرعات كافية من التيروكسين على حد سواء.

والجرعات الكبيرة من الإشعاعات المؤينة (٤٠٠٠ — ١٠٠٠٠ راد) سواء أعطيت من الخارج أو بجرعات علاجية من يود ١٣١، تدمر الغدة الدرقية عادة، محدثة قصوراً درقياً. ولكن جرعات الأشعة الصغيرة في مدى ٢٠٠ إلى ٤٠٠ راد، التي كان يعالج بها المرضى لضائقة نفسية في فترة الرضاعة، أو التهاب اللوزتين الشديد، أو العضلات الجلدية، فكان يرافقها حدوث دراق عقيدي، أو سرطان يظهر عادة بعد ١٠ إلى ٣٠ سنة من التعرض للأشعة^{١٤}. ويحدث الدراق العقيدي في مثل هذه الحالات بنسبة ٢٪ إلى ٢٧٪، وتحدث الخبائث المتأخرة بنسبة ١٪ إلى ٧٪. لذلك، يوجب تاريخ التعرض للأشعة تقييماً دقيقاً للدراق العقيدي والسرطان على حد سواء.

وهناك مجموعة من العوامل الأخرى ذكرت أيضاً في ص ٥٧، يعتقد بأنها تسبب، أو على الأقل تساعد في نشأة الدراق. وعلى الأرجح أنها عوامل مساعدة بوجود أي من عوز اليود أو مرض درقي ضمني.

الدراق الوراثي GENETIC GOITER

خلل توليد الهرمون (الدراق العائلي)

DYSHORMONOGENESIS (FAMILIAL GOITER)

تحتوي الغدة الدرقية على سلسلة من الانزيمات الضرورية لبناء هورمونات الدرقية وإفرازها^{١٧}. وينتج عن أي عيب في هذه الإنزيمات انخفاض في بناء الهرمون وتكوين الدراق، وتعرف بحالة خلل توليد الهرمون. ولأن هذه العيوب اضطرابات وراثية، يدعى خلل توليد الهرمون بالدراق العائلي. وقد تم استعراض هذه المتلازمة بدقة، من قبل ستانجوري وبرزانوودي جرووت Stanbury, Barsano and De Groot^{١٨}. وتشمل عيوب الإنزيمات المسببة للمتلازمة الآتي:

١. عيب عبور اليود Iodine transport defect

٢. عيب البيروكسيداز الدرقي Thyroidal peroxidase defect

٣. فشل اقتران الأيودوتيروزينات Failure to couple iodotyrosines

٤. فشل فعالية نزع يودينز الأيودوتيروزينات

Failure of iodotyrosine deiodinase activity

٥. تبدل بناء جلوبيولين الدرقية

. Altered synthesis of thyroglobulins

وتكون عيوب هذه الأنزيمات إما جزئية أو كلية. فإذا كان العيب كلياً، يحدث عند المريض دراق وفدامة (ميكسيديا)، في فترة مبكرة من الحياة، أما إذا كان العيب جزئياً، فيحتمل أن يظهر الدراق في أثناء البلوغ أو في فترة متأخرة من الحياة، ويكون المريض سوباً درقياً. وقد يكون الدراق نفسه محسوساً بالكاد وكبيراً أو منتشرأ أو لئناً أو متيناً أو متعدد العقيدات. وتدعى إحدى هذه الحالات بمتلازمة بيندريند Pendrec's syndrome ، وهي مرتبطة بعوز البيروكسيديز، وتتميز بوجود الدراق والصمم معاً،^{٣٠}.

ولا توجد اختبارات سهلة لتشخيص مثل هذه المتلازمات. ويتحقق التشخيص بالنمط العائلي للمرض، ووجود الدراق مع القصور الدرقي أو بدونه، وغياب الأجسام المضادة للدرقية في المصل (التي توحى بالتهاب هاشيموتو الدرقي). ويكون فحص التفريغ بالبيركلورات، عند مرضى عوز البيروكسيديز، إيجابياً بشكل واضح. أما مرضى تبدل بناء جلوبيولين الدرقية، فإن لديهم زيادة في إطلاق الدرقية لزال يودي خامل استقلابياً، يمكن الكشف عنه بزيادة في الفرق بين اليود المربوط زلالياً واليود المستخلص البيوتانول protein bound iodine-butanol extractable iodine أي (PBI-BEI difference) في المصل. إن هذه الاختبارات ليست متوافرة بشكل عام، لهذا يكون التشخيص سريرياً من الناحية العملية. ويوجد لدى العديد من المصابين بدراقات متعددة العقيدات وغير متوطنة، أشكال من خلل توليد الهورمون لم تعرف بعد.

حُرَان الأَنْسَجة لهُورْمُونَات الدَّرْقِيَّة

TISSUE REFRACTORINESS TO THYROID HORMONES

وصف ريفيتوف، ودي ويند، ودي جرووت عام ١٩٦٧^{٣٦}، دراسة عن عائلة مصابة بالبكم ومشاشات مرقطة stippled epiphysis ودراق، وارتفاع اليود مربوط زلالياً على نحو شاذ. وأظهرت دراسات تالية غياب مستقبلات ٣ النووية في نوى الليمفاوية والأرومة الليفية lymphocyte and fibroblast عند مصاب بهذه المتلازمة^{٣٧}، مما يشير إلى عوز المستقبلات كسبب لحُرَان الأنسجة لهُورْمُونَات الدَّرْقِيَّة. وهذا من أسباب الدراق الوراثي النادرة.

الدراق المسبب مناعياً IMMUNOLOGICALLY CAUSED GOITER

التهاب هاشيموتو الدرقي HASHIMOTO'S THYROIDITIS

لعل أكثر سبب شائع للتضخم الدرقي في البلدان المتطورة في هذه الأيام، هو التهاب هاشيموتو الدرقي. لقد وصف هاشيموتو عام ١٩١٢، أربعة مرضى بغدد درقية متضخمة بشكل واضح^{١٦}، والتي اظهرت بعد استئصالها الجراحي ارتشاحاً ليمفاوياً كبيراً. وتم في الفترة الأخيرة تطوير اختبارات حساسة لأجسام مضادة الدرقية، تسمح بالوصول إلى مثل هذا التشخيص في مرحلة مبكرة جداً، مما أدى إلى ندرة مشاهدة شتراما ليمفاوية Struma lymphatosa كبيرة^٨.

إن مريضة التهاب هاشيموتو الدرقي في العادة سيدة متوسطة العمر، بين الثلاثين والستين من العمر، ولديها قصور درقي طفيف أو معدوم، إضافة إلى دراق معتدل التضخم، متوسط المتانة. والنسبة بين الجنسين في هذا المرض هي ٢٠ أنثى لكل ذكر تقريباً. والتهاب هاشيموتو الدرقي أكثر سبب شائع عند الأطفال، و يصيب البنات أكثر من الصبية أيضاً^{١٩}. وعند الفحص السريري، تكون الغدة الدرقية متوسطة التضخم عادة، وأكثر متانة من الغدة الطبيعية، وسطحها وعري غير منتظم. وفي بعض الأحيان، تتضخم الغدة بصورة غير متناسقة، حيث يجس أحد الفصين على أنه عقيدة كبيرة. ويمكن التحقق من التشخيص بوجود أجسام مضادة جلوبولين الدرقية، وأجسام مضادة الجسيم الصغري في المصل. وأما اختبار التراص الدموي hemagglutination test الذي كان يجري سابقاً لكشف هذه الأجسام المضادة، فهو أقل حساسية من المقاييس الشعاعية المناعية التي تجرى الآن.

وترتفع عيارات أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية عموماً، في بداية المسار المرضي، ثم تنخفض بعد ذلك، بينما ترتفع أجسام مضادة الجسم الصغري لاحقاً، وتبقى كذلك إلى النهاية. وإذا لم تتوافر اختبارات الأجسام المضادة، يتحقق التشخيص بسهولة برشف إبرة دقيقة (FNA) fine needle aspiration. وتتفق اختبارات المهام الدرقية الأخرى عادة مع قصور درقي طفيف، وتظهر تفرسة التيكنيشيم ٩٩م بيرتيكنيتات غدة متضخمة ذات قبط غير منتظم، وأما محتوى اليود، كما يبدو على تفرسة فلورية، فهو منخفض.

المناعة الذاتية في التهاب هاشيموتو الدرقي

AUTOIMMUNITY IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS

لقد اتضح مفهوم التهاب هاشيموتو الدرقي كاضطراب مناعي ذاتي في عام ١٩٥٦، بصورة مستقلة، وبالوقت نفسه تقريباً، من مجموعتين من الباحثين. فقد نشر روز ووايتسكي Witebsky^{٣٨} Rose and تقريراً عن ارتشاح ليمفاوي في الغدة الدرقية، بعد أن طعموا أرانب بجزء من غددها الدرقية، وكان نط الارتشاح مشابهاً لما شوهد في التهاب هاشيموتو الدرقي. وفي الوقت نفسه نشر رويت وزملاؤه^{٣٧}، مستعملين طريقة انتشار الهلامة الغرائية technique agar gel diffusion، تقريراً عن وجود أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية المرسبة، في مصل المرضى المصابين بالتهاب هاشيموتو الدرقي. ومنذ ذلك الحين ظهرت عدة دراسات تؤكد فكرة المناعة الذاتية في هذا المرض، إضافة إلى عدة ملخصات حديثة ممتازة^{٨، ٣٠}. ويشير المفهوم المعاصر، لإمكانية المناعة الذاتية كسبب لالتهاب الدرقية، إلى عيب في عمل خلايا (س)^{*} الكابتة suppressor T cells، الذي يسمح لخلايا (س) المساعدة helper T cells أن تتحسس إلى مستضد antigen الدرقية الذي ينه خلايا (ن)^{**} B lymphocytes لكي تنتج أجسام مضادة الدرقية^{٣٩، ٤١، ٣٠}. وبهذا ترتشح الغدة بخلايا (س) المساعدة والليمفاوية (ن)، وتظهر أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية، وأجسام مضادة الجسم الصغري في الدم. وبهذا يقل تكوين هورمون الدرقية، وترتفع الموجهة الدرقية TSH، وتتضخم الغدة، نتيجة لكل من الارتشاح الليمفاوي، وتأثير الموجهة الدرقية. وهناك

* س من السمترية thymus.

** ن من نقي العظم bone marrow.

افتراض بأن الليمفاويات ربما اطلقت عوامل تحفز نمو الدرقية ، مثل البروستاجلاندينات التي يمكن أن تشارك في نشأة الدراق^{٣٥}،^{٣٦} . وهكذا يتكون في البداية دراق وقصور درقي ، ثم يحدث عند بعض المرضى ، تدمير الغدة الدرقية الذي يؤدي إلى ضمورها .

وهناك استعداد عائلي قوي لالتهاب هاشيموتو الدرقي ، مع ارتفاع نسبة حدوثه عند مرضى HLA-B8 و HLA-DW3* . إضافة إلى ذلك يصاحب التهاب هاشيموتو الدرقي في بعض الأحيان ، امراض مناعية ذاتية أخرى مثل بعض علل الغدد الصماء (مرض السكري ومرض أديسون الغامض وقصور القنيدية منيع الذاتية hypogonadism autoimmune) ، ومتلازمة جوجرين Sjogren's syndrome ، والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid ، والتهاب الشرايين الصدغي temporal arteritis ، مما يوحي أحياناً ، بأن المرض يحدث كجزء من مجموعة الأمراض منيع الذاتية . ومع هذا يشير ظهور أجسام مضادة الدرقية ، عند ٥٠% من أقارب مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي الأصحاء ، إلى أن هناك عوامل أخرى ، غير أجسام مضادة الدرقية ، تشارك في ظهور المرض السريري .

التهاب الدرقية تحت الحاد

SUBACUTE THYROIDITIS

من المحتمل أن يكون التهاب الدرقية تحت الحاد ذا أصل فيروسي ، ويتميز بتضخم درقي مؤلم . وعادة ما تصاحبه أعراض حمى طفيفة وعككة وألم في منطقة الدرقية ينتشر أحياناً إلى الفك أو الأذن . وغالباً ما يتأثر فف واحد أولاً ، ثم ينتقل المرض إلى الجانب الآخر . ويحدث أحياناً تضخم درقي بدون ألم ، ويدعى التهاب الدرقية اللامؤلم . ويتميز عن التهاب هاشيموتو الدرقي ، بغياب أجسام مضادة الدرقية ، وارتفاع سرعة التثفل ESR الكبيرة^{٥٧} .

والمسار المرضي متقلب جداً ، ولكنه غالباً ما يأخذ دورة محدودة . فقد يبدي المريض في البداية ، أعراضاً واختبارات مصلية تنسجم مع سمية درقية (بسبب تسرب هورمون الدرقية من الغدة الملتهبة) ، إلا أن قبط يود ١٢٣ يكون منخفضاً . وتتلو ذلك فترة قصور درقي قبل أن تشفى الغدة تماماً ، وتصبح سوية درقياً في النهاية^{٥٥} . ويحدث قصور درقي دائم عند

* HLA (human lymphocytic antigen) مستضد الليمفاوية البشري .

حوالي ١٠٪ من مرضى التهاب الغدة الدرقية تحت الحاد، ولكن معظمهم يشفون تماماً. ويمتد المسار المرضي من أسابيع إلى أشهر.

التورم - أورام الدرقية NEOPLASIA-THYROID TUMOURS

فيما يلي التصنيف الذي نشرته منظمة الصحة العالمية (WHO) ٥٦ :

أولا : أورام ظهارية Epithelial tumours
أ (حميدة

١. غدوم جريبي Follicular adenoma

٢. أورام أخرى

ب (خبيثة

١. سرطان جريبي Follicular carcinoma

٢. سرطان حليمي Papillary carcinoma

٣. سرطان حرشفي Squamous cell carcinoma

٤. سرطان لاتمايزي Undifferentiated carcinoma

(كشمي anaplastic)

أ - نوع الخلية المغزلية Spindle cell type

ب - نوع الخلية العملاقة Giant cell type

ج - نوع الخلية الصغيرة Small cell type

٥. سرطان لمبي Medullary carcinoma

ثانياً : أورام غير ظهارية Nonepithelial tumours

أ (حميدة

ب (خبيثة

١. غرن ليفي Fibrosarcoma

٢. أورام متفرقة

ثالثاً : أورام متفرقة

١. غرن سرطانوي Carcinosarcoma

٢. ورم بطاني وعائي دموي Hemangioendothelioma خبيث

٣. ليمفومات خبيثة Malignant lymphoma

٤. ورم مسخي (مسخوم) Teratoma

رابعاً : أورام ثانوية (نقلية) Secondary tumours (metastatic)

خامساً : أورام غير مصتقة

سادساً : آفات تشبه الأورام

والأورام الظهارية أهم هذه الأورام، أما الأورام الأخرى فهي نادرة نسبياً، (وسيبحث تاريخ أورام الدرقية الطبيعي، ومسارها، في الباب الثالث). وأهم قرار سريري هو تفريق آفات الدرقية الحميدة من الآفات الخبيثة، لأن معالجة المريض تعتمد على هذا القرار.

التطور المرضي (أمراض) للدراق العقيدي

PATHOGENESIS OF NODULAR GOITER

لقد احتار السريريون سنوات عديدة، في سبب ظهور العقيدات في الغدة الدرقية. فقد بين تيلور Taylor^{٤٨}، مستعملاً التصوير الشعاعي الذاتي، وجود فرط تنسج hyperplasia منتشر في البداية، يتبعه فرط تنسج بؤري مع نخر ونزيف، وفي النهاية، تنشأ مناطق جديدة من فرط التنسج البؤري، منتجة دراقات متعددة العقيدات. وأوضحت دراسات حديثة لستودر وريميلي Studor and Remelli^{٤٦}، المفهوم إلى حد أبعد؛ حيث أشارا إلى عوامل تنبه الدرقية، مثل الموجهة الدرقية TSH (التي يحفزها إفراز هورمون درقي متدن)، أو جلوبيولينات مناعية منبهة الدرقية (TSI) stimulating immunoglobulins Thyroid (كما يوجد في مرض جريفز)، أو عوامل غوموضعية تسبب غواً مستمراً وبطيئاً لجريبات follicles درقية جديدة، ومن ثم دراقاً منتشرأ. وتتغذى الجريبات الجديدة بشبكة من الشعيرات الدموية، فإذا تجاوز نموها الجريبة قوتها الدموي، حدث نخر ونزف في الجريبة كلها، أو في جزء منها. وينتج عن التندب scarring، شبكة غير مرنة تنحشر فيها الجريبات الجديدة، وبهذا تتكون العقيدات. وإذا نشأت عقيدة من نسيئة clone، لها نسبة عالية من التنسخ replication، ومن القدرة على نقل اليود وبناء الهورمون، كانت العقيدة «ساخنة» أو «سمية». أما إذا كانت النسيئة الظهارية خاملة وظيفياً، نتجت عقيدة

«باردة». ويشير هذان المؤلفان إلى انعدام التنسيق بين الوظائف المختلفة مثل التنسج والالتقام الخلوي *endocytosis*. فإذا تدنت كفاءة الالتقام الخلوي، نتجت عقيدة مليئة بالغرواني *colloid*، وإذا كان تكوين الزلال ضعيف الاستجابة إلى التنبيه، نتجت جريبات صغيرة متعددة في العقيدة. وهكذا يمكن للعدة أن تتطور تلقائياً، تحت تأثير التنبيه المتقطع أو المستمر، إلى دراق متعدد العقيدات.

التقييم السريري لمرضى الدراق العقيدي

CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH NODULAR GOITER

إن الدراقات شائعة جداً، حتى في الولايات المتحدة، حيث يندر الدراق المتوطن، حيث تصل نسبة حدوث الدراق العقيدي إلى حوالي ٤% ^{١٠٤٠}. وذكر ماكسون *Maxon* وزملاؤه ^{٢٥} أن نسبة انتشار العقيدات الدرقية في مناطق غير متوتنة، مثل الولايات المتحدة وانجلسترا تزداد ببطء، من حوالي ١% عند المرضى من سن ١-٢٠، إلى حوالي ٥% عند المرضى فوق ٦٠ عاماً، أي بنسبة حدوث تلقائية للعقيدات، تقرب من ٠.٨% سنوياً. وكما نوقش سابقاً، تصل نسبة حدوث الدراق، في المناطق المتوتنة، إلى ٩٠% من السكان. والمشاكل السريرية التي تنتج عن وجود الدراق هي:

١ - قصور درقي ضمني

٢ - إمكانية النمو والانسداد بسبب وجود كتلة في الرقبة

٣ - فرط وظيفي تلقائي، يصحبه فرط درقي

٤ - إمكانية الحباثة الغضنية

إن قصور الدرقية، وأعراض الانسداد، والحباثة أكثر شيوعاً في مناطق الدراق المتوطن. أما المشكلات الرئيسية في المناطق غير المتوتنة فهي قصور الدرقية، أو فرط الدرقية، أو الحباثة.

القصة المرضية *PATIENT'S HISTORY*

من الطبيعي أن يوحى تاريخ إقامة المريض في منطقة دراق متوطن بشدة، بأن دراقه ربما نتج عن عوز اليوديد. وقد يتراجع الدراق باستعادة مدخول اليوديد الكافي، ولكنه يندر أن يختفي تماماً. وقد ينتج الدراق أيضاً عن مولدات الدراق الغذائية. وتاريخ دراق عائلي

مهم خصوصاً في تشخيص التهاب هاشيموتو الدرقي أو خلل توليد الهورمون . وقد يؤدي تعرض الغدة إلى ٥٠٠ — ١٠٠٠ راد (أشعة خارجية) إلى حدوث عقيدات درقية حميدة أو خبيثة، تظهر بعد فترة كامنة تمتد من ٣ — ٣٠ سنة^{٢٦} . وأعراض قصور الدرقية المشتركة هي : تخلف التطور البنيوي والعقلي عند الاطفال ، والارهاق ، وزيادة الوزن ، والبرودة ، والعقم ، والبلادة عند البالغين . وأما احتمال حدوث فرط درقي فهو أكثر عند المرضى الأكبر سناً ، الذين يشكون من خفقان وتسرع في القلب ، وقعدان الوزن ، والارهاق ، والهزال ، وقلة تحمل الحرارة . وأخيراً ، يوحى وجود تاريخ فم حديث في كتلة عنقية ، وصعوبة البلع ، أو بحة الصوت ، باحتمال وجود خباثة في الغدة الدرقية .

الفحص السريري PHYSICAL EXAMINATION

إن أكثر علامة تلفت النظر إلى قصور الدرقية عند الأطفال ، هي تخلف النمو . وعند البالغين القاصرين درقياً ، تلاحظ سحنة نفخة *puffy facies* ، وجلد سميك ، ومنعكسات بطيئة . أما علامات الانسداد ، فتلاحظ بالانتباه إلى النزح الوريدي من الرأس ، عندما يرفع المريض ذراعاً فوق رأسه (علامة بيمبرتون *Pemberton's sign*) ، أو بالانتباه إلى صعوبة التنفس ، عندما يشني المريض رأسه إلى أقصى الامام أو إلى أقصى الخلف . وتشمل علامات فرط الدرقية التي ترافق الدراق العقيدي السمي ، تسرعاً شديداً في القلب ، وضعفاً عضلياً ، ورعاشاً ، ولكن العلامات المينية مثل تلكؤ الجفنين *lid lag* ، والحلمة ، والوذمة حول الحجاج *periorbital edema* ، أو جحوظ العينين ، فإنها ليست موجودة .

وتوجد المكتشفات الجسدية *physical findings* الكبرى في العنق . ويجب أن يشمل فحص الدرقية الخطوات التالية :

١. تلاحظ الرقبة بحثاً عن تضخم درقي منتشر أو عقيدي عندما يتلع المريض ملعقة صغيرة من الماء .
٢. تفحص الغدة من الأمام ، بوضع إبهامي أو أصابع الفاحص على جانبي الرغامى (القصبية الهوائية) ، بينما يتلع المريض رشفة ماء أيضاً .
٣. تفحص الغدة من الخلف ، وأصابع الفاحص على جانبي الرغامى ، وبتركيز خاص على المنطقة تحت مستوى الغضروف الحلقي مباشرة ، والمنطقة في منتصف المسافة بين

الغضروف الدرقي والثلثة القصية الترقوية sternoclavicular notch .

ويمكن قياس حجم الغدة بتعيين حدود الفصين على الجلد، وملاحظة البعدين الرأسي والأفقي، لكللا الفصين فوق البرزخ مباشرة. وتوجد العقيدات داخل الدرقية كتورم منفرد في فص واحد، يختلف عن بقية الغدة بوضوح، أو توجد كسلسلة من الأكوام والأورام في الدرقية. ومنسوج texture الدرقية طري على الأرجح، وتجبس كقطعة من اللباد على جانبي الرغامى. أما منسوج غدة التهاب هاشيموتو الدرقي، فهو متين تماماً عادة، وحببي دقيق غالباً، وذوقوام مطاطي. والدراقات المتعددة العقيدات متينة تماماً أيضاً، بالرغم من أن لدى بعض مرضى خطل توليد الهورمون، غدداً درقية كبيرة وطرية. ويستجيب مرضى تضخم الغدة المنتشر diffuse إلى العلاج الطبي أكثر من مرضى الغدد الكبيرة المتعددة العقيدات.

ومن المهم، إضافة إلى فحص الغدة الدرقية الدقيق، فحص بقية الرقبة بحثاً عن عقد ليمفاوية متضخمة، حيث يوحي وجودها بالخباثة. وعادة تتورم العقد فوق أو تحت فهي الغدة الجانبيين أولاً، بالرغم من أن العقدة أمام الرغامى pretracheal وفوق البرزخ (عقدة دلفي the delphian node) تدل على وجود سرطان درقي أحياناً. أما عقد المثلثات العنقية الجانبية فتتضخم في أحوال نادرة فقط. وعلى أية حال، يجب استبعاد وجود سرطان درقي نقيلي metastatic إذا وجد تضخم عقدي في أي مكان في العنق.

الدراسات المخبرية LABORATORY STUDIES

إن الدراسات المخبرية المستعملة في تقييم مريض الدراقات المنتشرة أو العقيدية ملخصة في الجدول ٢ - ١. وكانت طريقة التقييم المثلّي لتقييم مستوى نشاط الدرقية في السابق، هي قياس التيروكسين (ت ٤) المصلي بمقاييس مناعية شعاعية (RIA) radioimmunoassay. وحيث إن ت ٤ يختلف طردياً مع مستوى جلوبيولين رابط التيرونين (TBG) في الدم، يجب استعمال اختبار آخر لقياس الاشباع النسبي، لأماكن الربط في جلوبيولين رابط التيرونين. ويتحقق هذا باستعمال قسب ت ٣ الراتيني (resin T3 uptake (RT3U).

الجدول ٢ - ١

الاختبارات المخبرية لتقييم مرضى الدقائق

الاختبار	القياس	المدى العادي	ملاحظة
٤ ت مقايسة مناعية شعاعية	تيروكسين مصلي كلي	٥-١٢ ميكروغم/دل	يختلف حسب ج رت*
قبطت ٢ الراتيني	اشباع مناطق ربط ج رت	٢٥-٢٢٥	يختلف حسب ج رت
٤ ت* قبطت ٣ الراتيني	منسب تيروكسين حر	٣-١٢ ر٢	جمع مفيد محسوب من ت* ٤ قبطت ٢ الراتيني
٤ ت* حر	تيروكسين حر	٩-٠ ر٧ نانوغم/دل	لا يعتمد على ج رت: أكثر اختبار تقص مفيد
مقايسة مناعية شعاعية			
للقصور الدرقي			
موجهة درقية TSH	موجهة درقية مصلية	٢-٦٠ ميكرووحدة	مؤشر حساس للقصور الدرقي
اختبار محررة تيروترو بين	اطلاق موجهة درقية من النخامية	زيادة موجهة درقية ثلاثة أضعاف	استجابة متزايدة لقصور درقي طفيف
لالتهاب هاشيموتو الدرقي			
عيارات مضادة جلو بيولين الدرقية ومضادة الجسم الصغري	استجابة مناعية ذاتية	غير موجودة (سلبية)	مرتفعة في التهاب هاشيموتو، قصور درقي، ومرض جريفز
للفرط الدرقي			
٢ بمقايسة مناعية شعاعية	ثلاثي يود تيرونين	٨٠-١٧٠ نانوغم/دل	مرتفع في الفرط الدرقي
قبطوتفريسة يود ١٢٣	دوران يود ١٢٣، نشاطه الموضعي	٧٧-٢٥٪ بعد ٢٤ ساعة	مناطق «باردة» أو «ساخنة» يحدد العقيدة السمية
اختبار محررة تيروترو بين	اطلاق موجهة درقية من النخامية	زيادة موجهة درقية ٢-٥ مرات	غياب الاستجابة في فرطدرقي
للعقيدات			
تفريسة نيكيتشيم ٩٩	فعالية العقيدة		يفرق العقيدات «ساخنة» مقابل «باردة»

* جلو بيولين رابط تيروتين

الجدول ٢-١ (تتمة) الاختبارات المخبرية لتقييم مرضى الدراقات

الاختبار	القياس	المدى العادي	ملاحظة
تفريسة يود ١٢٣	فعالية العقيدة		تفريق ممتاز بين عقيدات «ساخنة» مقابل «باردة»
تفريسة فلورية	محتوى اليود في العقيدة		تعرض شعاعي ضئيل جداً ولكنه لا يحدد عقيدات صغيرة
تفريسة الصدى	عقيدة مصمتة مقابل متكيسة		الكيس الصرف ليس خبيثاً عادة
جلو بيولين درقية	جلو بيولين درقية مصلي	٥٠ نانوغم / مل	مرتفع في دراقات كبيرة أو نقيلات من سرطان حليمي أو جريبي
خزعة الابرّة	مرض العقيدة الخلوي		صحيح ٩٠٪ تقريباً حسب اختصاصي الباثولوجيا
كالسيتونين	كالسيتونين مصلي	٧٠ نانوغم/مل	مرتفع في سرطان لبني
متفرقات			
يوديد بولي في ٢٤ ساعة	يوديد غذائي	أكثر من ١٥٠ مغم	مفيد في دراسة مناطق الدراق المتوطن
صورة صدر شعاعية أو تصو يري طبقي محوري للمنصف الأمامي	انحراف رغامي أو امتداد خلف القص		مفيد في كشف التكلس في العقيدات

و يستعمل حاصل ضرب كل من هذين القياسين (ت ٤ × قبط ت ٣ الراتيني) كمؤشر على مستوى التيروكسين الحر، وكان هذا القياس مفيداً جداً. إلا أن الاختبار مكلف، وغير دقيق في حالات انخفاض أو ارتفاع جلو بيولين رابط التيرونين الشديدين، أو عند مرضى العلل الشديدة. وفي الفترة الأخيرة، توافرت تجارياً، طريقة حساسة ودقيقة لقياس التيروكسين الحر (ت ٤ ح) مباشرة. وقد تحل هذه الطريقة محل كل من ت ٤ بواسطة المقايسة المناعية الشعاعية وحل ت ٤ × قبط ت ٣ الراتيني، كأسهل اختبار

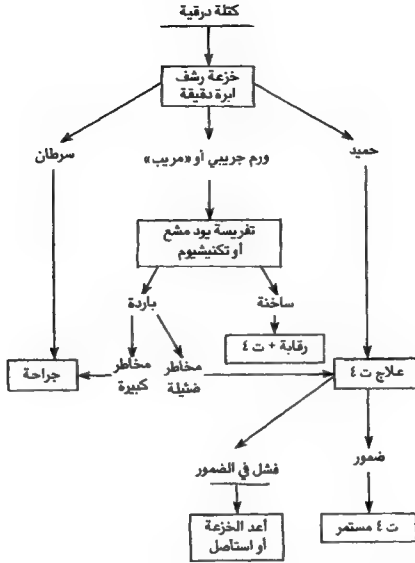
لتحديد الحالة الدرقية لدى شخص ما .

وتساعد الموجهة الدرقية TSH في تقييم قصور الدرقية ، لأن ارتفاعها يشخص عوز هورمون الدرقية عادة . كما أن تحرير الموجهة الدرقية من النخامية ، استجابة إلى زرقعة من محررة التيروتروبين TRH ، متزايد لدى مرضى قصور الدرقية اللطيف جداً ، حتى قبل أن ترتفع الموجهة الدرقية في المصل ، مما يسمح بتشخيص هذه الحالة مبكراً .

و يشخص التهاب هاشيموتو الدرقي ، بالكشف عن مستويات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية في المصل . وإذا وجد الدراق ، يمكن التحقق من الارتشاح الليمفاوي في الغدة بواسطة خزعة رشف الابرّة الدقيقة . (وهذه الطريقة مشروحة بالتفصيل في الباب العاشر).

و يشخص فرط الدرقية على أحسن وجه ، بقياس ثلاثي يود التيرونين ت ٣ مباشرة ، بمقايصة مناعية شعاعية . وحقاً ، ربما كان ت ٣ هو الهورمون المرتفع الوحيد عند المصابين بعقيدات درقية سمية ، منفردة أو متعددة ، أو في مرض جريفز المبكر أو الراجع . ويتم تحديد العقيدات السمية على أفضل وجه ، بواسطة قبط وتفرسة يود ١٢٣ ، حيث تحبط العقيدة السمية المنفردة بقية الغدة ، بينما تبدي العقيدات السمية المتعددة خطأً من مناطق «ساخنة» متداخلة مع مناطق «باردة» ، على شكل متعدد العقيدات . وإذا ارتفعت هورمونات الدرقية فوق المستويات العادية ، تقل فعالية مستقبلات محررة التيروتروبين TRH في النخامية الأمامية ، ثم تختفي ، موقفة بذلك إفراز الموجهة الدرقية TSH . ويتضح هذا باختفاق النخامية في إطلاق الموجهة الدرقية إثر إعطاء محررة التيروتروبين في الوريد . وهذا الاختبار مأمون ومفيد جداً في تشخيص فرط الدرقية ، خصوصاً عند المسنين المصابين بدراقات عقيدية .

وهناك عدة اختبارات مفيدة في تقييم عقيدات الدرقية ، وبالذات العقيدات المنفردة ، التي يعتقد أن الحباثة فيها ممكنة . وأكثرها فائدة من ضمن المجموعة المذكورة في الجدول ٢ - ١ على الإطلاق ، هي رشف الابرّة الدقيقة (FNA) needle aspiration fine ، إذ يحصل المعالج السريري ، إذا كانت العينة كافية للتشخيص ، على واحد من ثلاث تشخيصات ، نتيجة لرشف الابرّة الدقيقة : ١ - حميدة تماماً ، ٢ - خبيثة تماماً ، ٣ - ورم



الشكل ٢ - ١

هيكل لتشخيص ومعالجة العقيدة الدرقية.

From Greenspan, F.S. and Forsham, P.H., editors:

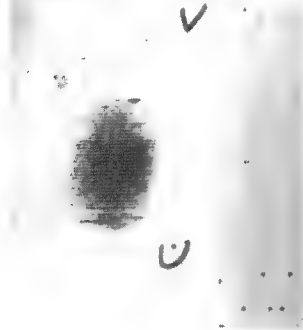
Basic and clinical endocrinology, ed. 2, Los Altos, Calif.,

1985, with permission of Lange Medical Publications.

جريبي أو خباثة «مريبة». بهذه المعلومات، يكون المعالج السريري في وضع ممتاز لمعالجة مريض العقيدة الدرقية (الشكل ٢ - ١). وتجري تفريسة النظائر، لمرضى الأورام الجريبية غالباً لاستبعاد العقيدات «الساخنة» أو المناطق المريبة (الشكل ٢ - ٢)، ولمرضى الدراقات الكبيرة، لتقدير امتدادها خلف القص (الشكل ٢ - ٣ ب). وقلما تكون تفريسة الصدى ضرورية لأن الأكياس تشخص برشف الإبرة الدقيقة. أما قياس



(أ)



(ب)

الشكل ٢ - ٢

غذوم جريبي يشمل فص الدرقية الأيمن لدى سيدة تبلغ ٢٥ عاماً. أما الفص الأيمن فقد استؤصل قبل ٥ سنوات لاحتوائه على غذوم جريبي. ١- منظر الكتلة في فص الدرقية الأيمن. ب- تفريسة يود ١٢٢ مبينة كل الاشعاع في كتلة الفص الأيمن (عقيدة «ساخنة»).

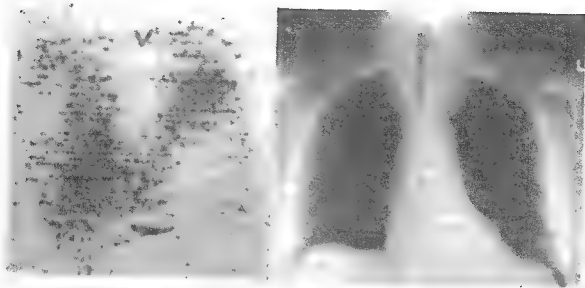
جلوبيولين الدرقية، فإنه مفيد في تشخيص السرطان النقي بعد استئصال الدرقية الكامل، لأن مصدريناته الوحيد عندئذ هو الخباثة النقيية. وتقيد قياسات الكالستونين في تقصي أفراد العائلة بحثاً عن سرطان الدرقية اللبسي medullary carcinoma، وإذا كانت مستوياته الأساسية ليست مرتفعة، يجب التأكد منها استجابة إلى تنبيه بالنتائج أو الكالسيوم، لأنه أكثر اختبار حساس لسرطان الدرقية اللبي.

وتشمل الاختبارات الأخرى قياس اليوديد في البول خلال ٢٤ ساعة، ويستعمل لتحديد مدخول اليود المتدني جداً، أو المرتفع جداً على حد سواء، الذي يسهم في حدوث الدراق. وقد تبين صورة الصدر الشعاعية مع أفلام للأشعة الرخوة، انضغاط القصبة الهوائية، أو انحرافها، إضافة إلى امتداد الدراقات الكبيرة خلف القص (الشكل ٢ - ١٣). وهناك طريقة أكثر دقة، لتقييم امتداد الدراق وانضغاط القصبة الهوائية أو غزوها بالخباثة الدرقية، ألا وهي التصوير الطبقي المحوري CT scan للمنتصف الأمامي anterior mediastinum (الشكل ٢ - ٣ج). ويستطيع التصوير المغناطيسي الرنان magnetic resonance imaging (MRI) أن يحدد امتداد الدراقات المتعددة العقيدات، أو امتداد الخباثة خلف القص. وقد يكشف التصوير الشعاعي أحياناً، تكلساً داخل العقيدة الدرقية، فوجود طبقة قشرية من الكلس، مرهون عادة بالآفات الحميدة، بينما يمكن أن يوجد في العقيدة نط من التكلس المنتشر أو المرقط، في سرطاني الدرقية الحليمي واللبي.

استبعاد الخباثة في الدراق العقيدي

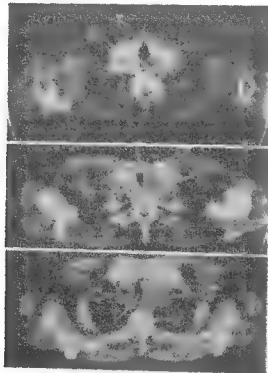
RULING OUT MALIGNANCY IN NODULAR GOITER

إن سرطان الدرقية، بالرغم من شيوع الدراقات، نادر فعلاً. وتوحي معلومات المسح السرطاني، بأن النسبة الكلية لسرطان الدرقية، المعدلة بالنسبة للعمر في الولايات المتحدة، لدى الجنسين معاً، وفي كل الأعمار والأجناس مجتمعة، هي ٣,٩ لكل ١٠٠,٠٠٠ أو حوالي ٠,٠٠٤٪ سنوياً. وتقارن هذه مع نسبة حدوث الدراق العقيدي عند ٤٪ من المواطنين. لذلك، فإن احتمال الخباثة في أي دراق، ضئيل جداً. ومع هذا فسرطان الدرقية، بالرغم من غوه البطيء، مرض مميت، خصوصاً عند الصغار جداً، أو عند المرضى فوق الأربعين. لذلك، هناك ضرورة لتطوير طريقة لاستبعاد حالات سرطان الدرقية القليلة، من بين مجموع مرضى الدراقات الكبير.



(ب)

(أ)



(ج)

المشكل ٢ - ٣

مريض يبلغ من العمر ٦٠ عاماً مصاب بدراق كبير متعدد العقيدات وممتد خلف الترقوة والقص وضاغطة على الرغامى. أ- تبين صورة الصدر الشعاعية تضيق الرغامى وانحرافها الى اليمين. ب- تبين تفريسة يود ١٢٣ دراقاً كبيراً وقبياً غير منتظم ومنطقة «باردة» في أسفل القص الأيسر. ج- تصوير طبقي محوري للدراق نفسه، في مستوى الغضروف الدرقي (النظر العلوي)، وفي مستوى ثلثة القص (النظر الأوسط، وفي مستوى قبضة القص (النظر السفلي). (لاحظ كتلة النسيج الدرقي الكبيرة في الجهة اليسرى، ضاغطة الرغامى ومبعدة إياها إلى اليمين). فص الدرقي الأيسر L.L، فص الدرقي الأيمن R.L، العمود الفقاري V، الرغامى T، منطقة متكيسة في فص الدرقي الأيمن C، الترقوة Cl، قبضة القص M.

والهيكل التنفيذي للتشخيص التفريقي differential diagnosis، ومعالجة العقيدة الدرقية، موضع في الشكل ٢ - ١. والاختبار الاستقصائي المبني هو خزعة رشف الابرة الدقيقة. فإذا كانت الآفة واضحة الخبثاء، يحال المريض إلى الجراح لاستئصال الدرقية. وإذا كانت حميدة يعطى المريض علاجاً درقياً سعيماً وراء انكماش العقيدة، يكبت الموجهة الدرقية TSH. فإذا ضمرت العقيدة يستمر العلاج مدى الحياة. وإذا لم تضمر، أو نمت بالرغم من العلاج بـ ٤، تعاد خزعة الآفة، أو تستأصل. أما إذا كان التشخيص «ورماً جريبياً» أو «مريباً للخبثاء»، تجري تفريسة نظائرية؛ إذ إن العقيدة «الساخنة» ليست خبيثة، في كل الأحوال تقريباً، بالرغم من كونها تلقائية. وتراقب مثل هذه العقيدة عادة، لحدوث نمو أو انسمام. ويمكن أن يسبب ت ٤، في بعض الأحيان، ضمور العقيدة التي لا تكبت بقية الغدة. واحتمال الخبثاء في العقيدة «الباردة» هو ٥% - ١٥%. ويؤخذ في الاعتبار، في حالة كهذه، عوامل الخطورة الأخرى، وهي: حجم الكتلة وعباستها وانحراف الرغامى وعمر المريض والنمو الحديث. وينصح بالجراحة إذا كانت عوامل الخطورة مقلقة. أما إذا لم تكن كذلك، يوضع المريض على جرعات كابته من ت ٤. فإذا ضمرت، يستمر إعطاء ت ٤ مدى الحياة. وإذا لم تضمر بعد ٣ - ٦ أشهر من المعالجة بجرعة ٠.١٥ - ٠.٢ مغم ت ٤، تستأصل الغدة عند ذلك.

وهناك مجموعة من المرضى تختلف معالجتهم، وهي المجموعة التي تعرضت إلى جرعة شعاعية صغيرة في أثناء الطفولة. وقد تصل نسبة الخبثاء في العقيدات المجسوسة في الغدد المشعة إلى ٣٧%. وكثيراً ما توجد إضافة إلى ذلك، بؤرات متعددة من السرطان الحلبي في بقية الغدة، حتى إذا كان تشخيص العقيدة جيداً*. لذلك يوجب تاريخ تعرض المريض للأشعة، خصوصاً في مدى ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ راد (كما كان يعطى لحب الشباب أو أمراض الأذن والأنف والحنجرة)، إجراء تفريسة للعقيدة المجسوسة، فإذا كانت «باردة»، وجب استئصال الدرقية شبه الكامل.

المعالجة MANAGEMENT

الدراق المتوطن ENDEMIC GOITER

يمكن تحقيق الوقاية من الدراق المتوطن ومعالجته، باعطاء اليود، وذلك خلافاً لمعالجة أنواع الدراق الأخرى. وقد تحقق ذلك في معظم البلدان المتطورة، بإضافة اليود إلى

ملح الطعام. ومدخول اليود المناسب هو ١٥٠ - ٣٠٠ ميكروغم يومياً؛ ويتحقق ذلك ببسودة الملح بنسبة ١ إلى ٥٠٠٠٠ أو ٣٣٧/مغم/كغم ملح. وهذا يزود ٢٠٠ ميكروغم من اليود يومياً، باعتبار أن مدخول الملح اليومي هو ١٠ غم. ويحتوي الملح الميودن، في الولايات المتحدة الآن، على نسبة ١ إلى ١٠٠٠٠ من اليود الذي ربما يزيد عن الحاجة. ويمكن بالمقابل، إضافة اليود إلى الطعام (كمادة حافظة للخبز بمعدل ٨ مغم/كغم)، أو يمكن إعطاؤه زرقاً، على هيئة زيت ميودن. ولقد كانت هذه الطريقة فعالة في إعطاء اليود في البلدان النامية^{٢٤}.

وكان نشوء الدراق السمي أحد مضاعفات المعالجة باليود، خصوصاً عند المرضى المسنين^{٢٥}، إلا أن هذا عادة، محدود تلقائياً. ولا تصحح المعالجة باليود اضطرابات الوذمة المخاطية myxedema الشديدة، أو أنماط الفدامة العصبية types of cretinism neurologic. ويمكن الشفاء من الوذمة المخاطية بإعطاء التيروكسين. وما لم تبدأ المعالجة في الفترة الوليدية، تصبح الاضطرابات العقلية والعصبية دائمة. وأخيراً، يضر الدراق المتوطن، ذو الأمد الطويل قليلاً، إذا عولج باليود، ولكن العقيدات الكبيرة تبقى عادة، و يصبح الاستئصال الجراحي ضرورياً إذا أحدثت أعراضاً ضاغطة.

أنواع الدراق الأخرى OTHER TYPES OF GOITER المعالجة الطبية MEDICAL TREATMENT

بما أن الدراق استجابة إلى خلل في قدرة الغدة الدرقية على إفراز كمية كافية من الهورمون الدرقي، يترتب على ذلك، أن معالجة الدراق يجب أن تشمل تعويضاً كافياً لهورمون الدرقية. والاستثناءان الوحيدان لذلك هما: إعطاء اليود لمعالجة الدراق المتوطن (نقش سابقاً)، واستبعاد مولد درقي، مثل اليوديد أو الليثيوم، من الغذاء إذا كان أحدهما العامل المسبب. والدراق في كثير من بقاع العالم شائع لدرجة أن المعالجة لا تغطي، إلا إذا كان المريض قاصراً درقياً. ومع ذلك، يدعو التضخم الدرقي بمفرده، إلى العلاج في البلاد المتطورة، حيث يكون الدراق أقل شيوعاً.

ويجب أن تتضمن الفحوصات السريرية والمخبرية، لمصاب بخلل وظيفي درقي، تقييم الحالة الدرقية (قصور الدرقية أو سوي الدرقية أو فرط الدرقية). ومعظم المرضى

أسوياء درقياً، لأن الدراق آلية تعويضية حتى تستمر حالة سوي الدرقية. والهدف من العلاج في مجموعة قصور الدرقية أو مجموعة سوي الدرقية، هو تعويض هورمونات الدرقية حتى تكبت إفراز الموجهة الدرقية TSH تماماً، ليسمح ذلك بضمور الدراق. وتختلف جرعة التيروكسين قليلاً بين الأشخاص، بسبب اختلافات الامتصاص^{١٧}، والعمر^{٣٩}، والوزن^{٤٠}. ومعدل الجرعة التعويضية من تيروكسين ي L-thyroxine، للرضع دون السنيتين هو ٦ ميكروغم / كغم يومياً، وللأطفال فوق ذلك ٣ - ٤ ميكروغم يومياً، وللبالغين حوالي ٢٥ ميكروغم يومياً. وهكذا يتراوح معدل الجرعات للبالغين بين ١ - ٣٣ مغم يومياً، ومتوسط الجرعة هو ١٨ مغم يومياً. ويراقب العلاج بقياس ت٤ الحر والموجهة الدرقية في المصل، إذ يجب أن يكون ت٤ الحر في أعلى المدى العادي، والموجهة الدرقية مكبوتة. ويمكن التأكد من كبته التام باستجابتها المنبسطة إلى محررة التيروتروبين TRH، أو بإحباط قبط يود ١٢٣ من الغدة الدرقية (الباب الخامس).

وتختلف استجابة الدراقات، فكثيراً ما تضمر الدراقات المنتشرة تماماً، كما يحدث عند مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي، أو في المراحل الأولى من خلل توليد الهورمون. وإن وجود تندب scarring كثير في الدراقات ذات الأمد الطويل، والتكوين العقيدي، وكذلك وجود العقيدات الذاتية النمو والوظيفة، يمنع العقيدات من الضمور عند معالجتها بالتيروكسين (ت٤)، ولكنها لا تنمو عادة. وهكذا تضمر معظم الدراقات المتعددة العقيدات قليلاً بمعالجتها بـ ت٤، ولكنها لا تختفي تماماً. فإذا استبعدت الخبثة بشكل أكيد، وتقلص الدراق قليلاً، يمكن طمأنة المريض عدة سنوات إذا استمر على هذا العلاج.

ومن الممكن نزع مواضع التنكس المتكيس cystic degeneration في أثناء خزعة رشف الابرة الدقيقة FNA، وغالباً لا ترجع. ويعاد رشفها إذا رجعت حسب الحاجة. وتقدر الخبثة في الأكياس داخل الدرقية بـ ١٪ - ٢٪. ويفضل الاستئصال الجراحي للأكياس التي ترجع للمرة الرابعة أو الخامسة بعد الرشف.

ويمكن أن تصبح العقيدات الدرقية تلقائية الوظيفية كما لوحظ سابقاً، وتظهر كعقيدات «ساخنة» لا يمكن كبته عادة بـ ت٤. وحسب إنها تستمر في إفراز هورمونات الدرقية، وعادة ت٣، في الوقت الذي يعطى ت٤ من منشأ خارجي. وينتج عن الجمع بين الهورمونين من المنشأين الخارجي والداخلي، أعراض فرط درقي. ويجب في هذه الحالة إما

إيقاف العلاج بـ ت ٤ ، أو إعطاؤه بجرعات ضئيلة جداً لمنع هذا الاختلاط .

ويحتاج مريضى فرط الدرقية ، الناشئ عن عقيدة مفرطة الوظيفة أو أكثر، إلى طريقة مختلفة من العلاج ، حيث إن أدوية مضادة الدرقية ، مثل بروبايل ثيو يوراسيل أو الميثيمازول تحبط إنتاج الهورمون مؤقتاً ، ولكنها لا تحدث خوذاً طويلاً المدى . وهناك اختياران آخران ، هما : المعالجة ببيود ١٣١ ، أو الاستئصال الجراحي . ويعالج الدراق العقيدى بسهولة بيود ١٣١ ، ولكن الجرعات التي تلزم لإتلاف العقيدات ، أكبر بعض الشيء مما يلزم في معالجة مرض جريفز . فبينما تكفي جرعات في حدود ٥ إلى ١٥ ميليكوري من يود ١٣١ ، لمعالجة مرض جريفز ، تحتاج العقيدات السمية عادة ، إلى ١٥ - ٣٠ ميليكوري لمعالجتها ، وتتناسب الجرعة طردياً مع حجم العقيدة . لذلك ، تفضل الجراحة في معالجة العقيدات الكبيرة جداً عند الأشخاص في مقتبل العمر .

ومن المرغوب فيه ، عند المرضى المسنين ، أو المصابين بعلة قلبية ضمنية ، جعل المريض سوياً درقياً ، قبل معالجته بيود ١٣١ ، وذلك بمعالجة المسبق بالبروبرانولول والبروباييل ثيو يوراسيل ، اللذين يوقفان قبل المعالجة باليود المشع بـ ٥ - ٧ أيام . ولا توجد هناك ضرورة لمعالجة المرضى الأصغر سناً بأدوية مضادة الدرقية مسبقاً . ويعود الجزء العادي من الغدة الدرقية ، الذي كان مكبوتاً من العقيدة السمية ، إلى العمل مرة أخرى ، بعد القضاء عليها بيود ١٣١ ، عند الكثيرين من المرضى . ولا تكون هناك ضرورة للتعويض بالتيروكسين . ويستمر عمل الدراق المتعدد العقيدات عند الآخرين ، بشكل طفيف ، بعد القضاء على العقيدة السمية ، مما يجعل دواء التيروكسين ضرورياً لمنع نمو الدراق من جديد ، وللإبقاء على حالة سوي الدرقية .

ومن المهم أن يتجنب جميع مرضى الدراقات العقيدية الكميات الكبيرة من اليود ، خصوصاً على شكل أدوية تحتوي يوديداً ، أو غذاء محسن على شكل أعشاب بحرية . وتصبح العقيدات التي تعمل تلقائياً ، سمية بوجود كميات كبيرة من اليود (تأثير يود بازيدوف Jod Basedow) . وبالمقابل ، إذا أعطيت كميات كبيرة من اليوديد إلى مريض التهاب هاشيموتو الدرقي الضمني ، أو إلى مريض خلل توليد الهورمون ، فمن المحتمل أن يحدث إحصار كامل في بناء الهورمون ، مما يؤدي إلى حدوث وذمة غشائية محدثة باليوديد . وهكذا ، بالرغم من أن اليوديدات مفيدة في معالجة الدراق المتوطن ، فبإمكانها أن تكون بالغة الأذى

إذا أعطيت إلى مريض الدراقات الأخرى.

دواعي استعمال المعالجة الجراحية

INDICATIONS FOR SURGICAL TREATMENT

إن دواعي استعمال الجراحة للدراقات العقيدية هي :

١. عقيدات سمية في دراق كبير متعدد العقيدات
٢. الأعراض الضاغطة
٣. استمرار نمو الدراق رغم أخذ المريض أقصى جرعة محتملة من ت ٤
٤. الأوكياس المتكررة
٥. رشف إبرة دقيقة يدل على الخباثة
٦. عقيدات «باردة» مجسوسة لدى مريض تعرض لأشعة مؤينة

ويمكن استعمال يود ١٣١ في معالجة العقيدات السمية، ولكن الدراق العقيدي يبقى، ومعه احتمالات النمو، ورجعة العقيدات السمية، والأعراض الضاغطة. لهذا، فالعلاج الأفضل لمعظم المصابين بدراق كبير ذي عقيدات سمية، هو استئصال الدرقية بعد علاجها المسبق بأدوية مضادة للدرقية. وبهذه الطريقة، تستأصل كل من العقيدات السمية وغير السمية، فيتم استبعاد كل مخاطر الخلل الوظيفي الدرقي. ويجب بعد استئصال الدرقية بسبب دراق عقيدي، أن يوضع المريض على علاج ت ٤ مدى الحياة، لأن الدرقية المتبقية لا يمكنها أن تعمل بشكل عادي.

وأقوى دواعي استعمال الجراحة هي الأعراض الضاغطة. وكثيراً ما يشمل هذا نمو الدراق خلف القص، وتدل الخبرة على أن إمكانية العلاج الطبي على السيطرة على هذا النمو، وعلى الأعراض الضاغطة احتمال بعيد للغاية. وحقاً، إن امتداد الدراق خلف القص بمفرده، دافع منطقي للجوء إلى الجراحة، لأن هذا النمو لا يضمراً أبداً بإعطاء ت ٤. ويجب استئصال الدراق المريض احتمال نشأة أعراض ضاغطة في السنوات المقبلة.

ومن ناحية نظرية، يسبب كبت إفراز الموجهة الدرقية بإعطاء تيروكسين ي L-thyroxine، ضمور الدراق. ولكن هناك عدة مواضع في الدراق، لا تعتمد على تنبيه الموجهة الدرقية. فلا تعتمد مواضع النخر necrosis والنزف والتكون الكيسي والتندب scarring، التي لا تعمل، على الموجهة الدرقية TSH. وتصبح العديد من العقيدات، تليفائية في عملها (مثل العقيدة «الساخنة»)، أو في نموها (مثل غدوم مليء بالفرواني

colloid-filled adenoma). وهكذا، فإن النسيج الدرقي الذي يحتمل أن يتقلص بدواء التيروتوكسين، هو غالباً النسيج الذي يتخلل العقيدات ومواقع التندب فقط. لذلك تستجيب معظم الدراقات غير السمية، وبعض الدراقات المتعددة العقيدات، لكبت الموجهة الدرقية. إلا أن معظم الغدد المتعددة العقيدات تضمر قليلاً فقط. والمخاوف الكبرى للمصابين بدراقات عقيدية، تفشل في الضمور، أو يستمر غوها في أثناء علاجها بت ٤ هي أولاً، احتمال نشأة أعراض ضاغطة، وثانياً احتمال الحباثة الضمنية. ونسبة حدوث الحباثة في الدراق المتعدد العقيدات متدنية، وهي حوالي ٠.٥%. ولكن الآفات التي تنمو برغم علاجها بت ٤، تلقتائية، ونسبة الحباثة في هذه المجموعة مرتفعة. (وعادة تكون تلك الآفات، غير الخبيثة، غدومات أو أوراماً حميدة). وهكذا يدعوفشل الضمور بالمعالجة بت ٤ إلى إجراء خزعة رشف إبرة دقيقة على الأقل. وإذا كانت الآفة كبيرة (أكبر من ٣ سم)، تستدعي الجراحة لمعالجتها. وجرعة ت ٤ التي تكبت الموجهة الدرقية هي عادة ٠.١٥ - ٠.٣ مغم يومياً، وتعطى لمدة ٣ - ٦ أشهر. ويمكن التحقق من كفاية العلاج، بعدم إمكانية قياس الموجهة الدرقية، أو بدقة أكثر بفشل استجابة النخامية إلى محررة التيروتروبين TRH (أي اختبار محررة تيروتروبين سلبي). ويجب مراقبة جرعة ت ٤ بحذر، لأن ت ٤ من منشأ خارجي إذا أضيف إلى ت ٣ وت ٤ المفرزين من عقيدات تعمل تلقائياً، في دراق متعدد العقيدات، يسبب أعراضاً سمية بسرعة.

وينتهي تفريع الأكياس برشف الابرة، المشكلة على الغالب. إلا أن بعض الأكياس ترجع بسرعة، وتقتل عادة بسائل دموي. وفي كثير من الأحيان لا تكون هذه أكياساً صرفة، وليس لها جدار أملس، بل تعطي دلالة على غو داخل الكيس لدى فحصها بالتصوير الصوتي، مما يعطيها جداراً داخلياً خشناً. ومن الضروري استئصال الكيس جراحياً، إذا رجع أكثر من ٣ إلى ٤ مرات، خصوصاً إذا كان «آفة مختلطة»، لها صدى يوحى بنمو داخل الكيس. وفي حين أن نسبة الحباثة في الأكياس الصرفة ضئيلة جداً، فإنها أكثر في الأكياس ذات الصدى الداخلي. ولا يمكن الكشف عن هذه الأكياس برشف الابرة الدقيقة الخلوي دائماً. ومن الجدير ذكره أن الآفات المتكيسة، بالرغم من أنها قلما تكون خبيثة داخل الغدة الدرقية، فإنها كثيراً ما تكون كذلك خارجها (مثلاً في العقد الليمفاوية)، مما يستدعي مداخلة جراحية دائماً.

وقد امتلكننا، بإدخال خزعة الابرّة الدقيقة الخلوي، طريقة سهلة ومؤثرة، لتقييم الحباثة في الغدة الدرقية. وبالرغم من أن الفائدة العظمى لخرزة رشف الابرّة الدقيقة، كانت في تقييم العقيدة المنفردة، حيث يكون التشخيص التفريقي للحباثة أكثر خطراً، فبالامكان استعمالها في تقييم الدراق المتعدد العقيدات بصورة فعالة أيضاً. وهي مفيدة خصوصاً في تقييم المواضع العقيدية التي فشلت في الضمور، أو نمت رغم معالجة المريض به. وفي تقييم العقيدات الصلبة جداً والمختلفة عن بقية الغدة. وهي مفيدة أيضاً في تقييم غدد منتشرة متينة سريعة النمو، يشك في احتمال وجود سرطان لامتمايز فيها. ويستدعي تشخيص السرطان بالفحص الخلوي لخرزة رشف ابرة دقيقة، المعالجة الجراحية بالتأكيد. ومع أن مدى الجراحة يختلف، فإن خزعة رشف الابرّة الدقيقة تستبعد أي شك بالنسبة إلى طبيعة الدراق.

وأخيراً يقدم المرضى الذين تعرضوا لإشعاع مؤين في طفولتهم ولديهم عقيدة مجسومة «باردة» على تفسيرية نظائرية، مشكلة خاصة. فإن خطر الحباثة في العقيدة الرئيسية أو في أي مكان من الغدة، على حد سواء، مرتفع عادة (حوالي ٣٧٪)، مما يجعل الاستئصال شبه الكامل، العلاج الأمثل والأرجح. ومن حسن الحظ أن المعالجة الشعاعية للحالات غير ورمية، لم يعد يستعمل في الطفولة. لذلك، فإن عدد مرضى هذه المجموعة الذي ستراه في المستقبل، سينخفض.

ملخص SUMMARY

إنّ الدراق العقيدي مشكلة منتشرة عالمياً، وبصورة خاصة في البلدان النامية، حيث ينتظر أن يصيب دراق عوز اليود المتوطن ٨٠٪ إلى ٩٠٪ من المواطنين، بنسبة عالية عند الأطفال، محدثاً تخلفاً عقلياً، وصمماً، ووسمات العجز الأخرى للفدامة cretinism. والمشكلة شائعة في البلدان المتطورة أيضاً، ويرافقها أعراض قصور درقي أو انسداد. وأفضل وقاية من الدراق المتوطن هو اليود، ويعطى إما عن طريق القم أو زرقاً في الوريد. وتستجيب معظم الأنواع الأخرى من الدراق جزئياً، إلى كبت الموجهة الدرقية TSH بواسطة T4. إلا أن الدراق ينمو في حالات عديدة، أو يستمر في عمله، ويصبح تلقائياً، فيفشل في الاستجابة إلى المعالجة الطبية. وأفضل الاختيارات العلاجية في هذه الظروف هي الجراحة.

- Bernino, C.P., and DeGroot, L.J.: Dysbormonogenetic goitre, *Clin. Endocrinol. Metab.* 9:145-165, 1979.
- Berens, S.C., et al.: Antithyroid effects of lithium, *J. Clin. Invest.* 60:1357-1367, 1970.
- Bernal, J., Befekoff, S., and DeGroot, L.J.: Abnormalities of triiodothyronine binding to lymphocytes and fibroblast nuclei from a patient with peripheral resistance to thyroid hormone action, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47:1260-1273, 1978.
- Day, T.K., and Powell-Jackson, P.R.: Fluoride, water hardness and endemic goiter, *Lancet* i:1135-1138, 1973.
- DeGroot, L.J., et al.: Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease, *Am. J. Med.* 74:852-862, 1983.
- Delange, F.: Endemic goitre and thyroid function in central Africa, *Monographs in pediatrics*, vol. 2, Basel, 1974, S. Karger.
- DeMayer, E.M., Lowenstein, F.W., and Thilly, C.H.: The control of endemic goiter, Geneva, 1979, World Health Organization.
- Doniach, D., Bottazzo, G.F., and Russell, R.C.G.: Goitrous autoimmune disease (Hashimoto's disease), *Clin. Endocrinol. Metab.* 8(1):63-80, 1979.
- Fraser, G.R., Morgans, M.E., and Trotter, W.R.: The syndrome of sporadic goiter and congenital deafness, *Q. J. Med.* 53:279-295, 1960.
- Gaitan, E.: Waterborne goitrogens and their role in the etiology of endemic goitre, *World Rev. Nutr. Diet.* 17:53-90, 1973.
- Gibson, H.B., Howden, J.F., and Clements, F.W.: Seasonal epidemics of endemic goiter in Tasmania, *Med. J. Aust.* 47:875-880, 1960.
- Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Radiation dose in the selection of ^{131}I for surgical treatment for toxic thyroid adenoma, *Ann. Intern. Med.* 89:85-90, 1978.
- Greenspan, F.S.: Personal observations.
- Greenspan, F.S.: Radiation exposure and thyroid cancer, *JAMA* 237:2069-2091, 1976.
- Halutz, W.S.: Anatomy and histology. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: *The thyroid: a fundamental and clinical text*, ed. 4, Hagerstown, N.Y., 1978, Harper and Row, Publishers Inc., p. 9.
- Hashimoto, H.: Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa), *Arch. Klin. Chir.* 97:214-243, 1912.
- Hay, M.: Absorption of oral thyroxine in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23:748-756, 1968.
- Hornabrook, R.W.: Endemic cretinism, *Contemp. Neurol. Series* 12:91-108, 1975.
- Hume, W., et al.: Clinical, laboratory, and histologic observations in euthyroid children and adolescents with goiters, *J. Pediatr.* 82:10-16, 1973.
- Ibbertson, H.K.: Endemic goiter and cretinism, *Clin. Endocrinol. Metab.* 8:67-128, 1970.
- Kelly, F.C., and Snedden, W.W.: Prevalence of distribution of endemic goiter, *Bull. WHO* 18:5-173, 1958.
- Malamos, B., et al.: Endemic goiter in Greece: epidemiologic and genetic studies, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:688-695, 1968.
- Marine, D., and Kimball, O.P.: Prevention of simple goiter in man, *JAMA* 77:1068-1070, 1921.
- Matovinovic, J., et al.: Iodine and endemic goiter. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: *Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health*, Washington, D.C., 1974, PAHO, World Health Organization, pp. 67-95.
- Mazon, H.R., et al.: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease of the human thyroid gland, *Am. J. Med.* 63:967-978, 1977.
- McCarrison, R.: Observations on endemic cretinism in the Chitral and Gilgit Valleys, *Lancet* 2:1275-1280, 1906.
- McLaren, E.H., and Alexander, W.D.: Goitrogens, *Clin. Endocrinol. Metab.* 8:129-144, 1979.
- Mortenson, J.D., Woolner, L.B., and Bennett, W.A.: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 15:1270-1280, 1955.
- Okita, N., Row, V.V., and Volpe, R.: Suppressor T lymphocyte deficiency in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:528-533, 1981.
- Preusdal, V.: Deafmutism and goitre, *Lancet* 2:532, 1906.
- Perez, C., Scrimshaw, N.S., and Munoz, J.A.: Technique of endemic goiter surveys. In *Endemic goiter*, Monograph Series 44m, Geneva, 1960, World Health Organization, pp. 369-378.
- Pliny the Elder, quoted by Major, R.H.: *Classic descriptions of disease*, Springfield, IL, 1945, Charles C Thomas, Publisher, p. 258.
- Querido, A., Djokumeljanto, R., and Van Hardslev, C.: The consequences of iodine deficiency for health. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: *Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health*, Washington, D.C., 1974, PAHO, World Health Organization, pp. 8-13.
- Querido, A., et al.: Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. In Dunn, J.T., and Medeiros-Neto, G.A., editors: *Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to world health*, Pub. No. 392, Washington D.C., 1974, PAHO, World Health Organization.
- Rapoport, B., et al.: Production of a non-immunoglobulin thyroid stimulator by human lymphocytes during mixed culture with human thyroid cells, *J. Biol. Chem.* 253:631-640, 1978.

36. Refetoff, S., DeWind, L.T., and DeGroot, L.J.: Familial syndrome combining deafmutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBT: possible target organ refractoriness to thyroid hormone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **27**:279-294, 1967.
37. Reith, I.M., et al.: Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter), *Lancet* **2**:820-822, 1956.
38. Rose, N.R., and Witebsky, E.: Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following immunization with rabbit thyroid extracts, *J. Immunol.* **76**:417-427, 1956.
39. Rosenbaum, R., and Barzel, U.: Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age, *Ann. Intern. Med.* **96**:53-55, 1982.
40. Sokal, J.E.: The problem of malignancy in nodular goiter: recapitulation and a challenge, *JAMA* **170**:405-412, 1959.
41. Stanbury, J.B.: Familial goiter. In Stanbury, J.B., Wyngaarden, J.B., and Fredrickson, D.S., editors: *The metabolic basis of inherited disease*, ed. 3, New York, 1972, McGraw-Hill, pp. 223-265.
42. Stanbury, J.B., and Metzel, B.S., editors: *Endemic goiter and endemic cretinism: iodine nutrition in health and disease*, New York, 1980, John Wiley & Sons, Inc.
43. Stanbury, J.B., et al.: *Endemic goiter: the adaptation of man to iodine deficiency*, Cambridge, Mass. 1954, Harvard University Press.
44. Stewart, J.C., et al.: Epidemic thyrotoxicosis in northern Tasmania, *Aust. N.Z. J. Med.* **3**:203-211, 1972.
45. Stock, J., Surks, M., and Oppenheimer, J.: Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism, *N. Engl. J. Med.* **290**:529-533, 1974.
46. Studer, H., and Ramelli, F.: Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters, *Endocr. Rev.* **3**:40-61, 1982.
47. Tsurug, A.: Thyroid hormone synthesis and release. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: *The thyroid*, ed. 4, Hagerstown, Maryland, 1978, Harper & Row, Publishers, Inc. pp. 31-61.
48. Taylor, S.: The evolution of nodular goiter, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **12**:1232-1247, 1953.
49. Topless, D.J., et al.: Allosuppressor T lymphocytes abolish migration inhibition factor production in autoimmune thyroid disease: evidence from radon-sensitivity experiments, *Clin. Endocrinol. Metab.* **15**:335-341, 1981.
50. Vagenakis, A.G., et al.: Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston, *N. Engl. J. Med.* **287**:523-527, 1972.
51. Vander, J.C., Gaston, E.A., and Dawber, T.R.: The significance of nontoxic thyroid nodules, *Ann. Intern. Med.* **69**:537-540, 1968.
52. Volpe, R.: Subacute (deQuervain's) thyroiditis, *Clin. Endocrinol. Metab.* **8**:81-95, 1979.
53. Volpe, R.: Autoimmunity in the endocrine system, *Monographs in endocrinology* No. 20, New York, 1981, Springer-Verlag Berlin, Inc.
54. Wulff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function, *J. Biol. Chem.* **174**:555, 1948.
55. Woolf, P.D., and Daly, R.: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis, *Am. J. Med.* **60**:73-79, 1976.
56. World Health Organization: Histologic typing of thyroid tumors. International histologic classification of tumors, No. 11, Geneva, 1974.



الرَّابِعُ الثَّلَاثُ

العُقيدات الدَّرَقِيَّةُ وَالسَّرَطَانُ الدَّرَقِيُّ

THYROID NODULES AND THYROID CANCER

العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي

THYROID NODULES AND THYROID CANCER

هناك جدل كبير حول معالجة مرضى العقيدات الدرقية والسرطان الدرقي؛ إذ إن معظم العقيدات الدرقية حميدة، وإنَّ مسار معظم السرطانات الدرقية بطيء النمو وليس عدوانياً. ويؤثر في نسبة بقاء مرضى سرطان الدرقية ظاهرياً كل من نوع السرطان الدرقي وعمر المريض وجنسه والمرحلة المرضية واتساع رقعة الجراحة واستعمال هورمون الدرقية لكبت الموجهة الدرقية TSH واستعمال اليود المشع. وللأسف، لا توجد هناك دراسات مستقبلية prospective تتعلق بنتائج المعالجة المتنوعة الأشكال لمرضى سرطان الدرقية. فمن الضروري إذن، عند تقييم فعالية وسائل العلاج المختلفة، أن تقارن النتائج الطويلة المدى، لدى مرضى في سن واحدة، مصابين بنوع الورم نفسه، وبالمرحلة المرضية ذاتها.

اختيار المرضى لاستئصال الدرقية

SELECTION OF PATIENTS FOR THYROIDECTOMY

ينشأ الدراق (تضخم الغدة الدرقية)، بوجود عقيدات أو بعدمها، عند ٦% — ٨% من النساء، وعند ٢% من الرجال في أمريكا الشمالية^{١٣٥، ١٤٢، ١٥٧}. وبالمقابل يحدث سرطان الدرقية السريري عند حوالي ٠.٠٠٤%، أو ٤٠ شخص بالمليون فقط. ويموت في الولايات المتحدة ٦ أشخاص في المليون من هذا السرطان سنوياً. لذلك يجب استعمال طريقة انتقائية لاختيار الذين سيستفيدون من استئصال الدرقية، من بين الذين يمكن مراقبتهم باطمئنان، أو معالجتهم بالهورمون الدرقي. وهناك عوامل معينة تحدد ما إذا كانت العقيدة الدرقية حميدة على الأرجح، بينما ترجح عوامل أخرى احتمال الخباثة (المجدول ٣ — ١). وعادة يكون التشخيص حميداً عند المرضى الذين لديهم تاريخ دراق عائلي وعيادات مرتفعة لأجسام مضادة الدرقية (توحي بالتهاب هاشيموتو الدرقي) وأكياس درقية، ودراقات متعددة العقيدات بدون عقيدة رئيسية، أو عقيدة «ساخنة» أو «حارة» على تفريسة شعاعية، وعقيدات تضمر أو تختفي استجابة إلى المعالجة بالهورمون الدرقي، وعقيدات ذات فحص خلوي حميد. ويرجح احتمال الخباثة في العقيدات الدرقية عند الأطفال والشبان والعقيدات المنفردة الصلبة الملتصقة أو النامية والعقيدات المصحوبة باعتلال العقد الليمفاوية في نفس الجهة من الرقبة والعقيدات «الباردة» على تفريسة يود مشع والعقيدات المصمتة بالتصوير الصوتي وفي العقيدات المرية أو التي تشخص خبيثة

بالفحص الخلوي * . كما أن خطورة حدوث سرطان الدرقية مرتفعة عند المرضى الذين لديهم تاريخ سرطان درقي، وأولئك المصابين بأورام الغدة الصماء المتعددة (أ ص م) نوع ٢

multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2 ، أو بمتلازمة سيبل-سابل (Sypple's syndrome)

(سرطان الدرقية اللبي، ورم القواتم pheochromocytoma، وفرط الدرقية hyperparathyroidism) ^{٩، ١٠، ١٥٦} . فلدى تقييم عوامل الخطورة هذه، يتم عادة تحديد معالجة شخص ما، طبيباً أو جراحياً، بسهولة نسبية.

الجدول ٣ - ١

خطورة الخباثة

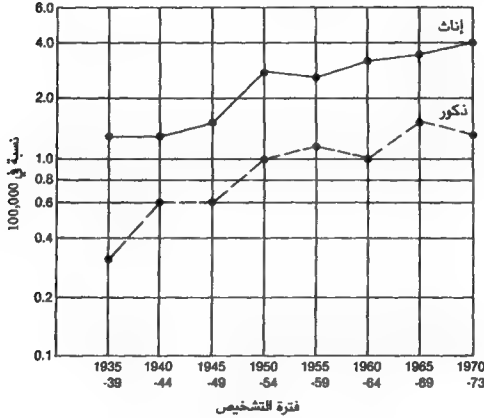
خطورة قليلة	خطورة كبيرة
تاريخ عائلي لدراق حميد	تاريخ سرطان درقي أو أورام صماء متعددة نوع ٢، أو تعرض للأشعة
عيارات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية	بحة بسبب شلل وتر صوتي
دراق متعدد العقيدات	مصحوب باعتلال عقدي في نفس الجانب
عقيدة «ساخنة» أو «حارة»	عقيدة منفردة «باردة»، صلبة، ثابتة، أو ناعمة
كيس	عقيدة مصمتة
اختفاء العقيدة أو نقصان حجمها بعلاجها	نمو العقيدة أو فشلها في الضمور بعلاجها
بالهورمون الدرقي	بالهورمون الدرقي
فحص خلوي حميد	فحص خلوي مريب أو خبيث

ويتزايد حدوث سرطان الدرقية، في الولايات المتحدة، (الشكل ٣ - ١) جزئياً بسبب استعمال الأشعة الكبير في السابق، لمعالجة أحوال مثل تضخم الغدة السعترية thymus والتهاب اللوزتين والتهاب الأذن الداخلية والسعفة ringworm أو حب الشباب ^{٢٤، ١٢٥} . وقد تلقى أكثر من مليون إنسان أشعة على الغدة الدرقية، وسينشأ سرطان الدرقية عند حوالي ١٪ - ٧٪ من هؤلاء الأشخاص ^{١٤٣-٧٤} (الجدول ٣ - ٢)؛ إذ إن فرصة نشأة العقيدات الحميدة والخبيثة على حد سواء، أكبر لدى المريض، على الأقل خلال

* انظر المراجع: ٣٠، ٣٦، ٧٣، ٩٨، ١٠٩، ١٥٠، ١٥٤.

العقود الأولى بعد معالجته بجرعة متدنية من الاشعة ^{٥٢} (الشكل ٣ - ٢).

وتزداد نسبة حدوث كل من الأورام الحميدة والخبيثة، طردياً على الأغلب، مع التعرض لجرعة شعاعية بين ٦٥ - ٢٠٠٠ راد ^{٦١، ٧٤، ١٤٣} (الجدول ٣ - ٢)، (الشكل ٣ - ٣) ^{٦١، ٧٤، ١٤٣}. وعندما ترتفع جرعات الاشعة فوق ٦٠٠٠ راد، تزداد نسبة حدوث قصور الدرقية، ولكن نسبة سرطان الدرقية تقل كثيراً ^{١١١، ٤٥}.



الشكل ٣ - ١

زيادة نسبة حدوث سرطان الدرقية في كونيكتيكت من ١٩٣٥ إلى ١٩٧٠ (العمر معدل بالنسبة للرجال والسيدات).

(From Schottenfeld, D. and Gresham, S.T.: C.A.28 [2]:66, 1978)

وينشأ سرطان الدرقية عند النساء أكثر من الرجال ^{١٠٤، ١٦٣} ولكن السرطان في أي عقيدة معينة أرجح عند الرجال، لأن نسبة العقيدات الحميدة عند النساء شائعة أكثر ^{١٤٣، ١٥٢}. وتقع ذروة حدوث الأنواع المختلفة من سرطانات الدرقية في أعمار مختلفة؛ إذ تقع ذروة حدوث سرطان الدرقية الحليمي بين ٢٥ و ٣٥ عاماً، وسرطان الدرقية الجريبي

الجدول ٣ - ٢

الآفات الدرقية بعد التعرض للأشعة (التشعيع)*.

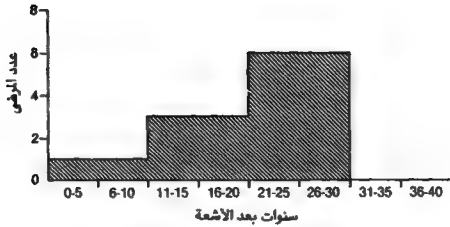
موقع ونوع العلاج	الجرعة المقدرة للدرقية (راد)	نسبة الحدوث (بالمئة)	سرطان
فروة الرأس	٦,٥	—	٠,١١
الغدة السعترية			
المجموعة الكلية	١١٩	١,٨	٠,٨
مجموعة فرعية	٣٩٩	٧,٦	٥
العنق	٨٠٧	٢٧,٢	٥,٧
الصدر	١٨٠ - ١٥٠٠	٢٦,٢	٦,٨
غبار ذري متسلط	١٧٥ () و ١٤٠٠ - ()	٢٩,٦	٥,٧
المعالجة بيود ١٣١	حوالي ١٠٠٠٠	٢,١٧	٠,٠٨

* معدلة من Greenspan F.S.: JAMA 237: 2089, 1977.

بين ٤٠ و ٥٥ عاماً، وسرطان الدرقية اللائمتمايز في سن ٦٠ أو أكبر ٢٢، ١٤٣، ١٦٣. ويحدث سرطان الدرقية اللبي في أي سن، ولكن ذروة حدوث النوع اللاعائلي تقع بين ٤٥ و ٥٠ عاماً ٢٧، ٦٦، ١٣٣. وتزداد نسبة عقيدات الدرقية الحميدة عادة، بازدياد العمر، وهكذا تكون الخبائث في أي عقيدة درقية، عند المرضى الأكبر سناً، أقل احتمالاً نسبياً. إلا أن العقيدة التي تنمو عند هؤلاء المرضى، خبيثة على الغالب ١٤٣.

ويجب تقييم جميع مرضى العقيدات الدرقية من ناحية الأعراض الموضعية، أو الظواهر المجموعية systemic manifestations، كما يجب قياس المهام الدرقية. ويوصى باختبار أجسام مضادة الدرقية إذا أوحى الفحص السريري بالتهاب الدرقية، كما يجب الحصول على مستويات جلوبيولين الدرقية إذا اشتبه بسرطان الدرقية الحليمي أو الجريبي. وتشمل الأعراض الموضعية عند مريض الدراق ألماً وإيلاماً tenderness وعسر البلع وبعة الصوت وزيادة البلغم في الحلق. وتشمل الظواهر المجموعية علامات أو أعراض فرط أو قصور درقي أو نقصاناً في الوزن أو ألماً في العظم أو ربما علامات خبائث في أي مكان آخر في الجسم، مع نقيلات إلى الغدة الدرقية.

وكان تقييم مرضى عقيدات الدرقية يشمل في السابق، إجراء فريسة يود ١٢٣



الشكل ٣ - ٢

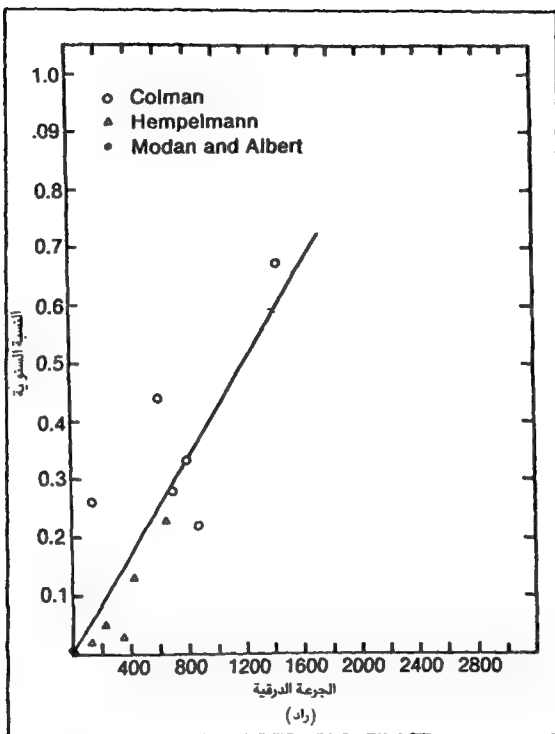
زيادة نسبة حدوث سرطان الدرقية في كل العقد عند المرضى بعد تعرضهم لجرعة شعاعية علاجية متدنية.

(From Degroot, M.J., and Stanbury, J.B.: The thyroid and its disease, ed. 4, New York, 1975, reprinted by permission of John Wiley and Sons Inc.)

المشح، أو تيكنيشيوم ^{99m}Tc بيرتيكنيتات، على حد سواء. وتفيد التفريسات فيما إذا كانت العقيدة الدرقية لا تعمل («باردة»)، أو تعمل («حارة أو ساخنة»)، وفيما إذا كانت العقيدة منفردة أو متعددة. ونسبة السرطان الدرقي في الدراقات المتعددة العقيدات (حوالي ١٪)، أدنى بكثير من نسبته في العقيدات المنفردة. والعقيدات «الساخنة» أو «الحارة» حميدة دائماً على الغالب، وتتراوح فرصة العقيدة «الباردة» المنفردة لأن تكون سرطاناً بين ١٠٪ و ٢٥٪، ٣٠، ٣٦، ١٠٩، ١٤٣. وصورة الصدر الشعاعية بما فيها الرقبة، مفيدة لأنها تبين في بعض الأحيان

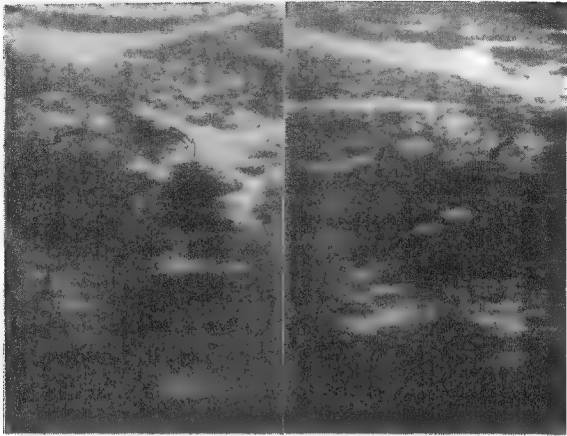
١. ترسبات كلسية مرقطة ودقيقة نتيجة للأجسام الرملية psammoma bodies، داخل الغدة الدرقية، التي توحى بسرطان درقي،
٢. تكلساً على هيئة إطار أو قشرة بيض، مما يوحي بكتلة حميدة،
٣. مرضاً نقيلاً رئوياً،
٤. انحراف الرغامى (القنبرة الهوائية) الشديد.

والتفريسة فوق الصوتية (وقت حقيقي ١٠ ميلي هيرتز)، قيمة أيضاً في التمييز بين الآفات المنفردة أو المتعددة، وفي تحديد ما إذا كانت الآفة مصمتة، أو مختلطة، أو متكيسة. وهي



الشكل ٣ - ٣

العلاقة بين الجرعة الشعاعية ونسبة حدوث سرطان الدرقية مطردة حتى ١٥٠٠ راد تقريباً.
(From Maxon, H.R., et al.: Am. J. Med. 63:967, 1977)



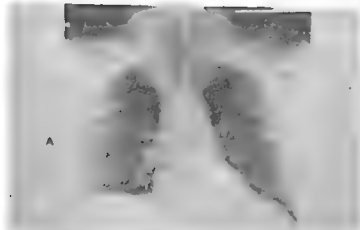
(ب)

(ا)

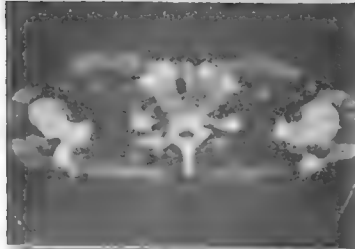
الشكل ٣ - ٤

١- صورة فوق صوتية في المستوى السهمي Sagittal، وب- في المستوى المستعرض، وتبين فص الدرقية الأيسر لدى رجل ذي ٣٦ عاماً مصاب بسرطان درقي حليمي متعدد البؤرات. تحدد الأسهم الكبيرة (في أ) العقيدة، وتحدد الأسهم الصغيرة التكلس، وتشير الأسهم الفارغة (في ب) إلى الشريان السباتي. (بازن من د. جريتشين أ. و. جودينج.).

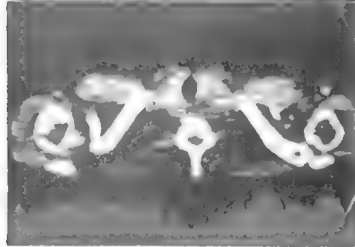
مفيدة خصوصاً في متابعة نمو العقيدات الدرقية، وفي فحص المرضى الذين لديهم تاريخ تمرض للأشعة، وفي فحص التكلسات داخل العقيدة الدرقية (الشكل ٣ - ٤). ويوصى بالتصوير الطبقي المحوري CT scan، في تقييم امتداد الورم والتقيلات، عند مرضى الأورام الدرقية الخبيثة، وفي تقييم الدراق الكبير والحديد، الممتد خلف القص (الشكل ٣ - ٥). كما أن التصوير المغناطيسي الرنان magnetic resonance image، مفيد في تقييم المرضى الذين لديهم تقيلات من سرطان الدرقية (الشكل ٣ - ٦).



(أ)



(ب)

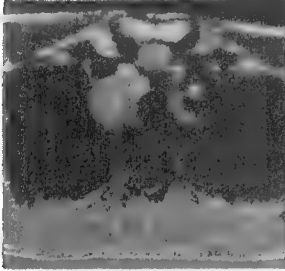


(ج)

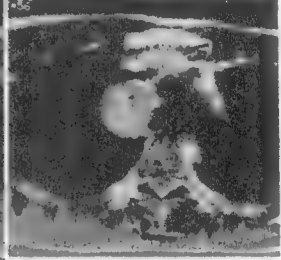
الشكل ٣ - ٥

أ - صورة صدر شعاعية، ب، ج - صورتان طبقيتان محوريتان، وتبين دراقاً خلف القص مع انسداد في الايواب الوريدي المئين كأوردة بيضاء متسعة وممتلئة بمادة تباينية. يشير السهم (في أ) الى الدراق، وإلى فص الدرقية الأيسر (في ب)، وإلى الوريد الأيسر المتسع (في ج). (بيزن من د. البرت أ. موص).

(أ)



(ج)



(ب)

الشكل ٣ - ٦

تصوير مغناطيسي رنان (MRI) magnetic resonance imaging لمريض مصاب بسرطان خلية هيزل
نقيلي في الرقبة، والمنصف، والرئة. أ- لاحظ الكتلة في المنصف العلوي والآفة المستديرة في الصدر الأيمن. ب،
ج- الأفئتان مبينتان بالتصوير المغناطيسي الرنان خلف القص وفي الصدر الأيمن كما يشير لهما السهمان.
(ياذن من د. ديفيد ستارك).

خزعة الرشف الخلوي (ASPIRATION BIOPSY CYTOLOGY) (ABC)

كان هناك تردد كبير في قبول نتائج خزعة الآفات الدرقية بالابرة من خلال الجلد، لأن نتائجها كانت غالباً، لا تمثل أكثر مرض أهمية. ولقد أخذ بوهمي Boehme وزملاؤه^{١٠} خزعات من ٢٦٣ غدة درقية على التوالي، بواسطة إبرة فيم سيلفرمان، وذلك بعد استئصال الآفات الدرقية مباشرة. ثم قورنت الخزعات بالتشخيص النهائي بعد فحص العينة كلها. وكانت دقة التشخيص ٥٢٪. وكان تشخيص السرطان صحيحاً لدى ٤١٪ من الحالات فقط، عند مرضى العقيدات «الباردة»، حيث يرجح تشخيصه. أما عند مرضى الدراق لمتعدد العقيدات والسرطان الدرقي، فكان التشخيص صحيحاً لدى ٣١٪ فقط^{١١}. وكانت هذه الدراسة، التي أجراها اختصاصيون خبراء في أمراض الدرقية، مهمة لأنها أوضحت نسبة عالية من الانتقاء أو التفسير الخاطئ لخزعة الابرة. وفي الوقت نفسه أيضاً، أخذت الخزعة من خلال الجلد، في الانتشار في أوروبا، خصوصاً في السويد^{٥٧، ٦٧، ٦٨}.

وبينت الدراسات :

١. أن خزعة إبرة الجلد مأمونة، وتقدم معلومات تشخيصية إضافية
 ٢. أن الدقة كانت موثوقة، لدى مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي وأورام الدرقية اللامتمايزة
 ٣. أن الطريقة كانت موثوقة بدرجة مماثلة لتشخيص المقطع المجمد frozen section، لأن التشخيصات الإيجابية الخاطئة (التي تدعو الآفات الحميدة خبيثة)، كانت نادرة،
 ٤. أن زرع implantation الخلايا الخبيثة بسبب الابرة كان نادراً*.
- إن للخزعة من خلال الجلد قيوداً محددة :

أولاً : تشخيص أخطاء كثيرة بسبب الانتقاء الجغرافي الخاطئ^{١٠}. وهذا صحيح، خصوصاً لدى المرضى الذين تعرضوا لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية، بسبب طبيعة البؤرات المتعددة للأورام التي تحدث عند هؤلاء المرضى^{١٩، ١٦٠}. فالعقيدة الدرقية، التي تلتفت انتباه مريض من هؤلاء إلى الغدة الدرقية، سرطانية في ٦٠٪ من الحالات، ويوجد السرطان في ٤٠٪ من الحالات الأخرى في مكان آخر في الغدة الدرقية^{١٦٠، ١٦٠، ٥١}. لذلك يمكن إغفال سرطانات درقية عديدة، إذا اعتمد الاختيار على نتائج خزعة الرشف، عند المرضى الذين تعرضوا لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية.

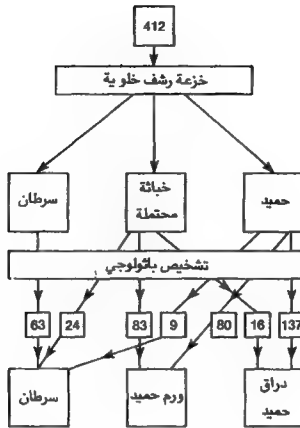
* انظر المراجع ٥٧، ٦٧، ٩٨، ١٠٧، ١٥٤.

ثانياً : يصعب، حتى على أكثر اختصاصي خلوي cytologist خبرة، التفريق بين سرطان جريبي متميز جداً، وبين غدوم جريبي follicular adenoma حميد ذي خلايا كثيرة^{٩٨} (الباب العاشر).

ثالثاً : لقد أثير السؤال حول إمكانية زرع الخلايا الخبيثة، بسبب خزعة الورم، فلم يبد أن هذه مشكلة، لأن الزرع في مجرى الابر، نادر بعد خزعة الابر الدقيقة^{٩٨،٧٢،٥٨}. فمثلاً، تساوت نسبة البقاء عند ٣٧٠ مريضة، أجريت لهن عمليات لسرطان الثدي بعد خزعة رشف، مع مريضات متماثلات تماماً، وأيضاً عند ٧٧ مريضاً بسرطان الخلية الكلوية بعد الخزعة، عندما قورنوا مع ٧٣ مريضاً بمائلا^{٧٢}. ويعتبر هذان الورمان، أكثر عدوانية من سرطان الدرقية المتمايز. ونحن نأمل، على العكس من ذلك، أن تكون نسب البقاء أعلى لدى المرضى الذين يشخصون بخزعة رشف، لأن التشخيص المبكر يعجل بالمعالجة النهائية.

إن من أحسن دراسات رشف الابر الدقيقة، للقيادات الدرقية، هي دراسة لوهاجن Lowhagen وزملائه^{٩٨} وأجريت في هذه الدراسة، خزعة إبرة دقيقة وفحص خلوي لخزعة الرشف ABC على ٤١٢ مريضاً، ثم أجريت، لهم جميعاً، عمليات جراحية. ولقد وضع الباحثون ثلاثة أصناف من التشخيص (حميد أو خبيث، أو مريب)، بدل نوعين (حميد، أو خبيث). وكما يشاهد في الشكل ٣-٧، عندما كانت القراءة الخلوية سرطاناً (٦٣ حالة)، تأكد تشخيص السرطان فيها جميعاً عند الفحص المرضي (الباثولوجي) اللاحق، وهكذا لم تكن هناك فحوصات إيجابية خاطئة. ومن خبرتي وخبرة الآخرين، كانت النسبة الإيجابية الخاطئة ١٪ تقريباً*. ومن بين ٢٢٦ آفة شخصت حميدة بالفحص الخلوي لخزعة الرشف، تأكد وجود السرطان الدرقي في ٩ آفات (٤٪) بعد ذلك. وكانت بعض هذه العينات السلبية الخاطئة، نتيجة خطأ انتقائي sampling error، وكان البعض الآخر بسبب القراءة الخاطئة. وتبدو نسبة الخطأ هذه مقبولة، وتوحي بأن مرضى الآفات الحميدة، يمكن مراقبتهم باطمئنان، ومعالجتهم بالهورمون الدرقي، في معظم الحالات. فإذا نمت الآفة الدرقية، أو فشلت في الضمور بعد كبت الموجهة الدرقية TSH علاجياً، تماد الخزعة من خلال الجلد، أو يفكر جدياً في استئصال الدرقية. وبين ١٢٣ آفة شخصت مريية، بالفحص الخلوي لخزعة الرشف، ثبت بعد ذلك، أن ٢٤ آفة (٢٠٪) كانت خبيثة.

* انظر المراجع ٥٧، ٦٧، ٩٨، ١٠٧، ١٠٩، ١٥٤.



الشكل ٣ - ٧

مقارنة بين خزعة رشف خلوية (ABC) aspiration biopsy cytology والتشخيص المرضي النهائي عند ٤١٢ مريضاً عولجوا في مستشفى كاروليسكا في السويد.

(From Lowhagen, T. et al.: Surg. Clin. North AM. 59:3, 1979)

وبين الفحص الخلوي لخزعة الرشف ABC، أن معظم هذه الآفات، كانت أوراماً جريسية follicular، إلا أنه لم يكن بالمستطاع تمييز الأورام الحميدة من الخبيثة، لأن دلائل غزو الأوعية الدموية، أو المحفظة، ضرورة لتشخيص السرطان الجريسي؛ إذ لا تبين أي من خزعة الابرة الدقيقة، أو خزعة الابرة اللينة core-needle biopsy هذه العلامات.

ويبدو أن معالجة مريض العقيدة الدرقية، يعتمد في هذه الأيام، على وجود اختصاصي خلوي خبير بالدرقية. فإذا وجد ولم يكن لدى المريض تاريخ تعرض لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية، وجب عندها إجراء فحص خلوي لخزعة الرشف^{٦٨}. ويجب إعادة الخزعة إذا لم تكن العينة كافية. فإذا كانت خزعة الرشف إيجابية للسرطان، وجب استئصال الدرقية، وإذا كان الفحص الخلوي حميداً، عولج المريض بهورمون الدرقية، مع

وضعه تحت المراقبة، إذ يضمحل حجم العقيدة الدرقية عند حوالي ثلثي المرضى المعالجين بهورمون الدرقية*. وإذا كانت العقيدة مربية بالفحص الخلوي (مثل ورم جريبي)، تجزى تفريسة يود ١٢٣، فإذا كانت العقيدة «حارة» أو «ساخنة»، فإنها على الغالب، غدوم «سمي» حميد (وهذه كلها حميدة بالفعل). أما إذا كانت العقيدة «باردة»، يشك في أنها خبيثة. ومن الضروري أن يتشاور الاختصاصي الخلوي والمعالج السريري للحصول على أفضل النتائج.

أمراض الدرقية **THYROID PATHOLOGY** أورام الدرقية الحميدة **BENIGN THYROID TUMOURS**

إن العقيدات الدرقية حميدة أو خبيثة، منفردة أو متعددة، أولية أو ثانوية (الجدول ٣ - ٣). وتسبب عقيدات الدرقية، تغيرات تنسجية **hyperplastic changes** وأورام درقية حميدة أو خبيثة وأكياس وعيوب جنينية أو التهابات؛ كما أن بعض الدراقات خلقي بسبب خلل توليد الهورمون. والدراقات شائعة بكثرة في مناطق عزز اليود (دراق متوطن).

الجدول ٣ - ٣ أمراض الدرقية

خبيثة	حميدة
سرطان حلبي	غدوم adenoma
سرطان حلبي - جريبي مختلط	جريبي follicular
سرطان جريبي	حلبي papillary
سرطان لبني medullary	أكياس
ورم لامتمايز undifferentiated	عيوب جنينية
غرن ليفي lymphosarcoma	أكياس قناة درقية لسانية
أورام متفرقة	درقية منتبذة ectopic
خلية حرشفية squamous cell	دراق goiter
أنواع مختلطة	خلقي
غرن ليفي fibrosarcoma	متوطن
مسخوم teratoma خبيث	التهاب الدرقية
ورم خلايا بلازما plasmacytoma	مسخوم teratoma
أورام ثلثوية (نقلية)	

* انظر المراجع ١٥، ١٦، ٢٢، ٧٥: ١٢٧.

إن تضخم الغدة الدرقية، بدون دليل على خلل وظيفي، شائع جداً، ويكون عادة، نتيجة دراق غرواثي colloid goiter، و يدعى أيضاً دراقاً بسيطاً، أو لاسمياً. ومعظم هؤلاء المرضى أسوياء الدرقية، بالرغم من أن مستويات الموجة الدرقية TSH، غالباً ما تكون قليلة الارتفاع إذا قيسَت خلال السنة الأولى من اكتشاف الدراق^{١٦٧}. ويعتقد أن هذه الدراقات تنشأ عن انخفاض طفيف في إفرازات ٤ وت ٣، الذي يسبب زيادة الموجة الدرقية المصلية من النخامية، فتتضخم الغدة الدرقية استجابة لذلك. وتفرز الغدة الدرقية المتضخمة ت ٣ وت ٤ بكمية أكبر، وبالتالي تعود الموجة الدرقية إلى المستويات العادية (افتراض مارين Marine's hypothesis)^{١٦٨}. وأخيراً، ينشأ نسيج درقي تلقائي في بعض الأحيان، يجعل مستويات الموجة الدرقية لدى مرضى بدراقات طويلة الأمد مكبوتة. وترتفع مستويات ت ٣ قليلاً عند المرضى الآخرين، وتصبح استجابة الموجة الدرقية إلى محررة التيروترو بين TRH منبسطة عندهم، لأن النخامية تتحسس ارتفاع هورمونات الدرقية. وتحدث سلسلة الاحداث هذه أكثر ما يمكن في مناطق الدراق المتوطن. ويعتقد أن الدراقات المتعددة العقيدات تنشأ من الدراقات البسيطة بتكرار دورات التنسج hyperplasia، والانكماش involution^{١٦٩}. ومن ناحية سريرية، تنشأ أورام درقية منفردة عند بعض المرضى. وقد تنشأ هذه بسبب العملية السالفة الذكر، أو تنتج عن نسيئة خلايا clone cells حساسة إلى الموجة الدرقية بصورة أكبر من العادي، وهكذا يكون غوها أسرع من غوالتسج الدريقي المحاذي.

وتحدث الدراقات البسيطة المتعددة العقيدات، والغدومات، وسرطانات الدرقية بنسبة أكبر عند السيدات. وهناك أنواع مجهرية مختلفة من الغدومات. وأكثرها شيوعاً هو الغدوم الجريببي follicular adenoma، كما توجد أيضاً غدومات جنينية fetal adenomas، وغدومات تربيقية trabecular، وحليمية papillary، وغدومات خلايا هيرتل Hurthle cell adenomas.

وفي بعض الأحيان، يكون لدى مرضى التهاب الدرقية دراق أو عقيدة درقية. ويشمل التهاب الدرقية أنواعاً أربعة: ريدل Riedel's، وليمفاوياً مزمنياً (هاشيموتو)، وتحت الحاد، وحاداً. ويريدل شتراما مرض نادر، ويشمل الغدة كلها أو جزءاً منها^{١٧٠}. وقد يتزامن مع التهاب هاشيموتو الدريقي، وفقر الدم الويل pernicious anemia، وقصور

الدرقية hypoparathyroidism، والتهاب الدرقية تحت الحاد^{٢٨}. ويصعب التفريق بين هذا المرض وبين سرطان الدرقية، لأنه إما أن يكون لدى المريض موضع يؤدي داخل الدرقية، أو دراق منتشر وصلب مثل الخشب. وتكون خزعة الرشف لاخلوية على الغالب، وتكون مستويات ت٣ وت٤ منخفضة إذا كانت إصابة الغدة منتشرة^{٢٨}،^{١٦٢}. ويشمل التهاب الدرقية الليمفاوي المزمن، أو التهاب هاشيموتو الدرقي، الغدة الدرقية كلها عادة، ويسبب دراقاً صغيراً حبيباً متيناً. ويظهر في بعض الأحيان ككتلة موضعية في غدة عادية أو حبيبية، ويتأكد التشخيص بمساعدة خزعة الرشف الخلوي ABC. والمرض شائع، ولا توجد أعراض عند معظم المصابين به، ولا يحتاجون إلى معالجة. إلا أن لدى البعض منهم أعراضاً موضعية مثل الألم، أو عسر البلع، أو الشعور بالاختناق، بينما يحدث لدى آخرين منهم سرطان درقي متزامن، يتطلب استئصال الدرقية^{٣٧}. وقد يكون لدى مرضى التهاب الدرقية تحت الحاد كتلة درقية، رغم أن إصابة الدرقية منتشرة في العادة. وهؤلاء المرضى محمومون febrile عادة، ويشكون من هزال وألم في الرقبة، ومع هذا لا يشكو البعض من أية أعراض في العنق^{٣٠}. وهؤلاء المرضى في الغالب مفرطو الدرقية بسبب إطلاق هورمون الدرقية من الغدة نتيجة الالتهاب^{٣٠، ٤٠}. وفي العادة يكون المرض محدوداً وتلقائياً، وقلماً يستدعي المعالجة الجراحية. أما التهاب الدرقية الحاد، فهو بالمقابل حالة جراحية طارئة. ويتأكد التشخيص بخزعة الرشف لأجراء مسحة smear واستنبتات وحساسية culture and sensitivity. ويشمل العلاج المضادات الحيوية مع الشق والنزج incision and drainage. ولدى حوالي نصف مرضى التهاب الدرقية الحاد أيضاً، دراقات غدومية adenomatous ومرض درقي ضمني مما يزيد الاستعداد للالتان infection، ويجب البحث عن هذه الأمراض إذا تكررت إصابة المريض^{٤٠}. ويهيء ناسور الجيب الكمثري piriform sinus fistula المرضى لإصابتهم بالتهاب الدرقية الحاد.

وتقتد بعض العقيدات الدرقية والدراقات خلف القص، وتسبب أعراضاً نتيجة الانضغاط وانسداد جريان الدم الوريدي (الشكل ٣ - ٥). ويجب معالجة دراقات خلف القص الكبيرة عموماً، بالجراحة، لأن حجمها، ورغم ضآلة احتمال السرطان في هذه الدراقات، لا يتقلص استجابة إلى المعالجة بهورمون الدرقية. كما يمكن أيضاً أن تسبب هذه الدراقات، متلازمة الوريد الأجويف العلوي vena cava syndrome

superior، وعسر البلع^٤. وهناك علامة سريرية بدنية مفيدة عند المصاب بدراق خلف القص، وهي أن يبعد المريض أو المريضة الذراعين فوق رأسه أو رأسها، حيث يسبب رفعهما في مصاب بدراق كبير خلف القص، انتفاخاً كبيراً في الوريدين الوداجيين الخارجيين external jugular veins، وعلامة بيمبيرتون الإيجابية، نتيجة انسداد الاياف الوريدي venous return^{١١٥}. ولا يستطيع العديد من مرضى دراقات كبيرة خلف القص أن يناموا بشكل أفقي، لذلك ربما يعتقد خطأ أنهم يعانون من هبوط القلب الاحتقاني مع ضيق التنفس الاضطجاعي orthopnea، ويختفي هذا العرض عادة بعد استئصال الدرقية.

وأكثر الأورام الدرقية الحميدة انتشاراً هي الغدومات الجريبية. ولكن تصنيف الغدومات الدرقية إلى أصناف فرعية، خلق ارتباطاً لا ضرورة له، إلا باستثناء تفريقها من الغدومات الحليمية وغدومات خلية هيرتل. ويجب اعتبار غالبية الأورام الحليمية خبيثة بسبب قدراتها الكامنة، لأنه يندرج وجود غدومات حليمية حميدة. وهذه الأورام غالباً ما تكون متكيسة وتدعى غدومات كيسية cystadenoma^{١١٦}. ويعتقد بعض الباحثين أن لدى أورام هيرتل Hürthle neoplasms قدرات خبيثة، لأن بعض أورام خلية هيرتل التي تبدو حميدة نسيجياً، تنتقل، أو تغزو وتؤدي إلى الوفاة فيما بعد^{١٤٤،٧٦}. وهذه الحالة في رأيي، ورأي الآخرين هي الاستثناء وليست القاعدة^{٦٦،٣٨}. وأكثر الأورام الدرقية الحميدة انتشاراً بعد الغدوم الجريبية بأنواعه، هو المسخوم teratoma. وهذه الأورام كبيرة في الغالب وتظهر عند الأطفال بصورة مبدئية^{١٢٨}.

وتظهر الأكياس الدرقية عادة كمقيدات درقية منفردة، وتقتل حوالي ١٠٪ - ١٥٪ من عقيدات الدرقية المنفردة هذه^{٣٨،٣١}. ويطن معظم الأكياس، نسيج ظهاري جربي follicular epithelium، ويكون مستوى هورمون الدرقية في سائل الكيس الدرقي الحميد، مرتفعاً جداً في العادة (٣٩). و يوجد عادة داخل السرطان المتكيس النادر، بعض النتوءات العقيدية في تجويف الكيس. ويكون مستوى هورمون الدرقية داخل السرطان المتكيس النادر عادة، قريباً من المستويات المصلية العادية أو قليل الارتفاع، لأن سرطانات الدرقية عموماً، لا تصنع هورمون الدرقية.

وتظهر بعض الميوب الخلقية ككتل درقية. وتحدث هذه الاضطرابات عادة في خط وسط الرقبة غالباً، كالدرقية تحت اللسان أو كيس القناة الدرقية اللسانية

thyroglossal duct cyst. وتوجد هذه الآفات باتجاه الرأس من الدرقية، وتتحرك مع البلع ومع إخراج اللسان. ويندر أن تشمل هذه الآفات سرطاناً درقياً ١٣٧، ١٢٠.

ويصعب أحياناً، وحتى بالفحص النسيجي، تقرير ما إذا كانت عقيدة في العنق، تمثل بقايا نسيج درقي حميد، أو تمثل سرطاناً درقياً نقلياً metastatic. إلا أن سرطان الدرقية النقلي يوجد عادة في العقد الليمفاوية الموجودة في جانب الرقبة، بينما توجد بقايا النسيج الدرقي الخلقي في خط وسط الرقبة. وعملياً، يوجد لدى كل المصابين بسرطان درقي داخل العقد الليمفاوية في الرقبة، سرطان في فص الغدة الدرقية المجاور ١٣٨، ١٣٩. إلا أن السرطان الدرقي، يكون عند بعض المرضى مجهرياً، بالرغم من وجود نقيلات عقيدة كبيرة.

أورام الدرقية الخبيثة MALIGNANT THYROID TUMOURS

تشمل سرطانات الدرقية المتمايزة سرطان الدرقية الحليمي، وسرطان الدرقية الحليمي الجريبي المختلط، وسرطان الدرقية الجريبي. وأكثرها انتشاراً هو سرطان الدرقية الحليمي (حوالي ٨٠٪ من كل سرطانات الدرقية)، وله تكهن مؤات prognosis favourable. وتنشأ السرطانات الحليمية، والحليمية الجريبية المختلطة، والجريبية من خلايا الدرقية الجريبية، بينما ينشأ سرطان الدرقية اللي من الخلايا جنب الجريبية. وتحدث سرطانات الدرقية الحليمية عند المرضى في سن مبكرة أكثر بكثير من حدوث الأورام الأخرى، بالرغم من أنها تحدث في أي سن أيضاً، وكثيراً ما تنتقل إلى العقد الليمفاوية الموضعية ١٤٠، ٣٠. وإصابة العقد الليمفاوية شائعة في الأطفال على وجه الخصوص ٨٢. وقد تكون سرطانات الدرقية الحليمية مجهرية، مستترة (حجمها اقل من ١.٥ سم)، أو متصلة sclerosing. ويعتبر سلوك الأورام التي تشمل كلا العنصرين، الحليمي والجريبي، مثل سلوك سرطانات الدرقية الحليمية، لذلك تصنف أوراماً حليمية. كما يصنف النوع الجريبي من سرطان الدرقية الحليمي، سرطاناً درقياً حليمياً، وليس جريبياً للأسباب نفسها ٩٥. والأورام الدرقية الحليمية الصرقة، بدون أي عنصر جريبي، نادرة الحدوث ١٤٣. وكثيراً ما تكون سرطانات الدرقية الحليمية متعددة البؤرات داخل الغدة الدرقية، خصوصاً عند المرضى الذين لديهم تاريخ تعرض لجرعة متدنية من الأشعة العلاجية ٦٠.

والورم الدرقي الخبيث، الثاني من حيث الانتشار، هو سرطان الدرقية الجريبي (حوالي ١٠%)، ويستحسن تقسيمه فرعياً إلى نوعين، ضئيل الغزو، أو واضح الغزو. ويتطلب التفريق بين الغدوم الجريبي وبين السرطان الجريبي، وجود غزو وعائي و/ أو غزو عظمي. وسرطان الدرقية الجريبي أكثر انتشاراً في مناطق عزو اليود، بينما يكثر انتشار سرطان الدرقية الحليمي في مناطق كفاية أو وفرة اليود^{١٩٨٠٦٣}. وغالباً ما تكون سن مرضى سرطان الدرقية الجريبي، أكبر من سن مرضى سرطان الدرقية الحليمي. وعندما يغزو سرطان الدرقية الجريبي الأنسجة المجاورة مباشرة، يصبح التكهن prognosis عموماً بالخطر، وهذا صحيح أيضاً بالنسبة لسرطان الدرقية الحليمي^{١٦٤،١٤٣،٦٤}. وبالرغم من أن سرطان الدرقية الجريبي ينتقل إلى العقد الموضعية (ويحدث هذا أكثر ما يمكن عند الأطفال)، فإنه ينتقل، بصورة تقليدية، بواسطة الأوعية الدموية إلى الرئة والعظم^{١٤٣،٣٥}. و يقبض اليود المشع، حوالي ٧٠% — ٨٠% من سرطانات الدرقية، الجريبي، والحليمي الجريبي المختلط، والجريبي. ويستعمل اليود المشع بعد إزالة الدرقية، إما لإجراء تقريرة لكشف المرض المتبقي persistent disease، وإما في معالجة النقيلات الموضعية والبعيدة.

وسرطان الدرقية اللامتمايز هو أكثر ورم درقي عدواني. و يعتقد أن هذه الأورام تنشأ من النسيج الظهاري الجريبي follicular epithelium. وتتكون في بعض الحالات من خلايا صغيرة تشبه الليمفاويات (سرطان الخلية الصغيرة)، بينما توجد في حالات أخرى خلايا عملاقة (سرطان الخلية العملاقة). إن معظم سرطانات الدرقية ذات الخلايا الصغيرة هي في الحقيقة غرن ليفي lymphosarcoma في الغدة الدرقية^{١١٨}. ونسبة سرطانات الدرقية اللامتمايزة في انخفاض مستمر، وتشكل في الوقت الحاضر ٣% من سرطانات الدرقية. ويبدو أن كثيراً منها يحدث عند المصابين بدراقات أو عقيدات، ويظهر ككتلة سريعة التضخم، يرافقها ألم في الرقبة، وحة في الصوت، وعسر في البلع، مع كتلة كبيرة ثابتة عند الفحص البدني^{١٢١،١١٢،٣٦}. وكل من إصابة العقد الليمفاوية الموضعية، والغزو المحلي، والنقيلات الدموية إلى الرئتين والعظم، شائعة (حوالي ٦٠%). وقبض هذه الأورام لليود المشع أمر شاذ، وكذلك استجابتها إلى المعالجة بهورمون الدرقية.

وهناك خباياثات درقية أخرى ليست شائعة، وهي ليفوم الدرقية، وسرطانات

خلية هيرتل، والمسخوم الخبيث malignant teratoma، وسرطان الخلية الحرشفية squamous cell carcinoma، وأورام أخرى. وليمفومات الدرقية أورام نادرة نسبياً، فقد تم ذكر ٢٥٠ حالة منها تقريباً في المجلات العالمية ١٣٢. وهي غالباً، ليمفوم لا هودجكيني non Hodgkin، وتحدث في أغلب الأحيان، عند السيدات اللاتي أصبن بالتهاب هاشيموتو الدرقي ٧٩. وهذه الآفات حساسة للمعالجة بالأشعة الخارجية. و يعالج معظم المرضى مبدئياً، بالاستئصال الجراحي، لأن التشخيص ليس معروفاً، ولأن اختصاصي الخلويات لا يستطيع وضع التشخيص الصحيح، حيث يصعب التشخيص أحياناً حتى بعد مراجعة دقيقة لعينات الفحص النسيجي. وتوثيق تشخيص الغدة الدرقية lymphosarcoma داخل العقد الليمفاوية الموضعية أسهل كثيراً، لذلك يجب استئصالها كي تساعد في التشخيص. وتتراوح نسبة البقاء بعد ٥ أعوام، لدى مرضى الليمفوم الدرقي بين ٧٥% و ٨٥% إذا كان المرض محدوداً داخل الغدة الدرقية، وبين ٣٥% و ٤٠% عند المصابين بالمرض في الرقبة خارج الدرقية، و ٥% عند أولئك المصابين بمرض نقلي، والنسبة الكلية هي ٥٠% ٧٩، ١٣٢.

و يبدو أن سرطان خلية هيرتل ينشأ من الخلايا الجريبية، ويعتبر عموماً أكثر عدوانية من سرطاني الدرقية الحليمي والجريبي ١٤٣. وتوحي بعض الدراسات أن له مساراً سريرياً مماثلاً ١٤٦. وتمتد هذه الأورام بالغزو المحلي، أو تحدث نقيلات منتشرة. و يتطلب التفريق بين أورام هيرتل الحميدة والخبيثة، وجود غزو وعائي أو عظمي ١٤٤، ٧٦، ٦٩. وسرطان خلية هيرتل أكثر شيوعاً لدى الأشخاص في سن متقدمة، حيث يصابون بأورام هيرتل الكبيرة ١٤٤، ٧٦. وتستجيب حوالي ٥% من سرطانات هيرتل إلى المعالجة باليود المشع ١٣.

والمسخومات الأولية primary teratomas في الغدة الدرقية، أورام مشتقة من الطبقات الجنينية الثلاث ١٤٢. وهذه الأورام حميدة عند الأطفال، وخبيثة عند البالغين على الدوام تقريباً. والمسخومات الدرقية الخبيثة سريعة النمو، غازية، وتحتوي عند قطعها على نسيج شبه متين، وشبه عصبي في مظهره، مع مواقع نزف ونخر necrosis. ويمكن أن نشاهد بالميكروسكوب، نسيجاً غير مكتمل النضج من الطبقات الجنينية الثلاث، مثل النسيج العظمي، والغضروفي، والظهاري العصبي neuroepithelium. وموت كل مرضى

المسخومات الخبيثة خلال سنة واحدة تقريباً بالرغم من كل وسائل المعالجة. وتقدم الأشعة، والمعالجة الكيميائية بعد الاستئصال الجراحي تلطيفاً مؤقتاً temporary palliation.

وسرطان الخلايا الحشرية squamous cell carcinoma نادر جداً في الدرقية. وسماته النسيجية شبيهة بسرطان الخلايا الحشرية في أي مكان آخر من الجسم^{٦٨، ٨١}. ويسلك هذا الورم مثل سلوك سرطانات الدرقية اللامتمايزة، فهو شديد الخباثة، ويستمر عدد قليل من الباقيين على قيد الحياة مدة طويلة. والمعالجة باستئصال الدرقية، وبالأشعة، وبالأدوية الكيميائية ملطفة palliative عادة.

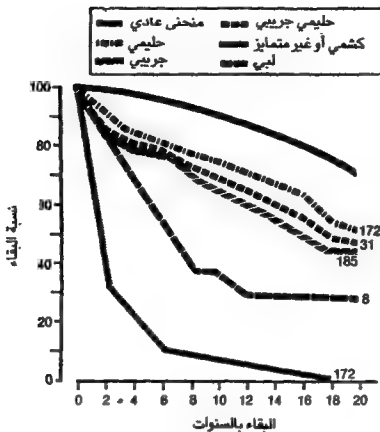
وتشمل الأورام الدرقية الخبيثة الأخرى، والنادرة جداً، مزيجاً أو جمعاً من سرطانات حليمية، أو جريبية مع سرطانات لامتمايزة، أو حشرية الخلايا (أدينوكانثوما adenocanthoma)^{١٦، ١٦٥}، والغرن الليفي fibrosarcoma^{٢٦}، والبلازما سيتوما plasmacytoma^{١١٠}، والغرن السرطاني carcinosarcoma، وأوراماً تتكون من مزيج من سرطان لبني وسرطان جريبي^{٢٧}. وكل هذه الأورام شديدة الخباثة، ويجب معالجتها مثل سرطانات الدرقية اللامتمايزة (ولناقشة سرطان الدرقية الليفي راجع الباب الرابع). كما يمكن أن تنتقل أورام خبيثة غير درقية إلى الغدة الدرقية. وأكثر هذه الأورام هي سرطانات الثدي والكلية والرئة.

العوامل المؤثرة في البقاء FACTORS INFLUENCING SURVIVAL

تؤثر عوامل عديدة في تكهن prognosis مرضى سرطان الدرقية المتمايز: — النوع النسيجي للورم ومرحلة المرض وحجم الورم، وسن المريض وجنسه. ويبدو أيضاً أن مدى الجراحة، واستئصال اليود المشع والهورمون الدرقي من منشأ خارجي، تؤثر في نسب البقاء. وأهمية عوامل التكهن هذه موثقة أفضل توثيق بالنسبة لسرطان الدرقية الحلليمي، وربما تنطبق أيضاً على سرطان الدرقية الجريبي بالمثل.

التكوين النسيجي HISTOLOGY

إن لدى مرضى سرطان الدرقية الحلليمي، بمن فيهم أولئك المرضى بسرطان حلليمي جريبي مختلط، أحسن تكهن مستقبلي، إذ يمكن أن تغزو السرطانات الحلليمية الصغيرة، وتنتقل إلى العقد الليمفاوية، ولكن مسارها حميد دائماً تقريباً. والتكهن المستقبلي لمرضى



الشكل ٣ - ٨

بقاء المرضى المصابين بسرطان الدرقية المتميز واللبي واللامتمايز. منحنى المواطن العاديين مشتقاً من مختصر جداول الحياة. تشير الأرقام إلى أعداد المرضى.

(From Buckwater, J.A., and Thomas, C.G.: Ann. surg. 179:565, 1972)

سرطان الدرقية الجربي اسوأ نوعاً ما ، بالرغم من أنه يماثل نظيره لدى الحليمي ، عندما يقارن المرضى من ناحية العمر ، والجنس ، والمرحلة ووقت التشخيص ^٣ . أما مرضى سرطان الدرقية اللبي ، فتكهنهم المستقبلي أشد سوءاً ، حيث يموت ٥٠ ٪ منهم خلال ٥ سنوات . ويموت مرضى السرطان اللامتمايز عادة خلال ٦ أشهر (الشكل ٣ - ٨) ^{١٨ ، ١٩ ، ١٢٢} . وهكذا يختلف التكهن المستقبلي لمرضى أورام الدرقية كثيراً ، بالاعتماد على نوع الورم المذكور .

وتوحي أبحاث حديثة من السويد واليابان أن تحليل الحمض النووي الديوكسي

ريبوزي (ح ن د DNA) الذي تحويه سرطانات الدرقية، ربما ساعد على التنبؤ في عدوانية ورم درقي معين^{١٦٦،١٩٠،٤٣}؛ إذ يبدو أن لدى مرضى سرطانات الدرقية الذين يمتلكون نمطاً متوازناً من الصبغيات euploid pattern (ثنائسي أوروباعي صبغيات diploid or tetraploid)، تكهناتاً مستقبلياً جيداً، وهذه الأورام غير خطيرة، وليست عدوانية. أما الأورام ذات المظهر النسيجي المتماثل، والتي يمتلك ح ن د DNA فيها، نمطاً غير متوازن الصبغيات (aneuploid)، فإنها عدوانية، ومميتة في الغالب. وفي الحقيقة كان لدى كل المرضى الثلاثة عشر الذين توفوا بسرطان الدرقية الحليمي، في مستشفى كارولينسكا في ستوكهولم، ح ن د DNA ذو نمط غير متوازن الصبغيات، بينما عاش كل من كان لديهم نمط متوازن الصبغيات مدة عشرة أعوام على الأقل. ويتضح من ذلك أهمية إجراء الدراسات الأخرى.

مرحلة الورم

STAGE OF TUMOUR

إن مرحلة السرطان الدرقي عند التشخيص مهمة أيضاً في التنبؤ في البقاء، وفي اختيار المعالجة المناسبة. ويجب وضع المراحل للمرضى حسب طريقة دي جرووت^{٥٢} :

مرحلة ١ : سرطان درقي محدد بالغدة الدرقية

مرحلة ٢ : سرطان درقي يشمل العقد الليمفاوية الموضعية

مرحلة ٣ : سرطان درقي يغزو الأنسجة المحاذية

مرحلة ٤ : سرطان درقي مع نقيلات بعيدة، عادة في الرئة أو العظم

ولدى مرضى سرطانات الدرقية المتميزة والمحدودة بالغدة الدرقية، تكهن مستقبل جيد للغاية. وهو جيد خصوصاً عندما تكون الأورام مجهرية أو مستترة، أي أقل من ١.٥ سم حجماً^{٨٩}. وتعتبر الأورام الحليمية المستترة هذه موجودات عرضية incidental finding، ويتم أنسب علاج لها باستئصال الفص الدرقي. وكلما كبر الورم داخل الدرقية أصبح التكهن المستقبلي أسوأ نسبياً^{٢٢، ٦٧، ١٠٤}. وتحدث الأجسام الرملية psammoma bodies في الأورام بنسبة ٦٠% - ٧٠% من السرطانات الحليمية، وليس لها أي أهمية تكهنية^{٨٥}. ولسرطانات الدرقية المتعددة البؤرات والمستترة، التي تحدث بكثرة عند مرضى سرطان

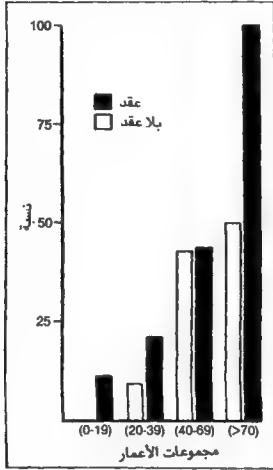
الدرقية الحليمي، أهمية أيضاً، توجي بتكهن أسوأ بقليل .

أما ما تم نشره عن إصابة العقد الليمفاوية فجاء متبايناً :

١ - ليس لها تأثير على بقاء المريض ١٠٣،٧٨

٢ - أنها مفيدة ٧١

٣ - أنها ضارة ٨٤



الشكل ٣ - ٩

مقارنة الوفاة من كل الأسباب عند المرضى المصابين وغير المصابين بمرض ثقيل في العقد الليمفاوية من سرطان الدرقية المتمايز.

(From Harwood, J., Clark, O.H., and Dunphy, J.E.: Am. J. Surg 136: 107, 1978)

ويبدو هذا مفاجئاً لأن إصابة العقد الليمفاوية في كل الأورام الأخرى تقريباً، توجي بتكهن أسوأ. ويوجد لدى ٨٠% من الاطفال المصابين بسرطان درقي، نقيلات مجسومة

سريرياً، في العقد الليمفاوية، ومع هذا، فتكهنهم المستقبلي ممتاز^{٨٢}. وتوجد عند البالغين نقيلات عقدية مجسومة سريرياً، عند ١٠٪ إلى ٢٠٪ من الأشخاص فقط^{٨٢}. ويشير كادي Cady وزملاؤه^{٢١} إلى أن العقد المصابة بالنقيلات مفيدة. ووجد مازافيري Mazzaferrri و يونغ Young^{١٠٢} أن وجود عقد إيجابية يؤثر على رجعة الورم بشكل سيء، وبالذات عند الأشخاص الذين تجاوزوا ٤٠ سنة، ولكن ذلك لا يؤثر على نسبة البقاء. أما دراساتي ودراسات باحثين آخرين، فإنها تؤكد أن وجود نقيلات عقدية، ينبئ عن تكهن مستقبلي أسوأ^{٨٤}. ويبدو أن هذا التضارب ناتج عن تأثير السن المبكرة المفيد الذي يفوق التأثير السيء الذي يرافق النقيلات العقدية. وتشير دراستنا إلى أن الورم النقيلي في العقد الليمفاوية ذو تأثير سيء في أي سن؛ أي إذا كان عمر المريض ٢٠ أو ٤٠ أو ٦٠، فإن التكهن المستقبلي أفضل بدون نقيلات عقدية (الشكل ٣ - ٩). ويجب التأكيد أيضاً على أن المرضى بوجود إصابة في العقد الليمفاوية أو بعدهما، لا يمثلون مجموعتين منفصلتين بوضوح، لأن ٧٥٪ من المرضى بدون عقد ليمفاوية مجسومة سريرياً، لديهم نقيلات عقدية عندما تجرى لهم عملية تـسـليـخ رقبة وقائي prophylactic neck dissection (الجدول ٣ - ٤)^{١١٣}. وهكذا فإن النقيلات العقدية

الجدول ٣ - ٤

نسبة النقيلات العقدية المستترة occult nodal metastases

عقد سالبة بالمائة (سلبية سريرياً)	عقد موجبة بالمائة (المجموع)	المؤلفون
—	٦١,٢	فرازيل وفوتي (٦٥) Frazell and Foote
٦٥	—	مايسنر * Meissner
٤٦	٨٢	توليفسون ودي كوسي* Tollefsen and DeCosse
٨٢	٩٠	نوتشي، ونوتشي، وموراكامي (١١٣) Noguchi, Noguchi, and Mourakami

* يوجد كلا هذين المرجعين في :

Wilson, S.M., and Block, G.E.: Arch. Surg. 102:258-291, 1971

تمثل ورماً درقياً، أكثر امتداداً، يرفع نسبة الرجعة ١٠٣، و يؤثر عكسياً على التكهن المستقبلي ٨٤. ومع هذا يبقى التكهن ذو الأمد الطويل جيداً ٢١، ٨٤، ١٠٣.

وعمل غزو الأنسجة المجاورة بما فيها الرغامى (القنبرة الهوائية) والعضلات، ورماً أكثر عدوانية، يكفل تكهناتاً مستقبلياً أسوأ لمرضى كل من سرطانى الدرقية الحليمي والجريبي ١٠٣، ١٠٤، ١٦١. ويرافق الأورام الغازية هذه، شلل الحبل الصوتي، ونمو سريع، وألم في الرقبة. والأعراض الناتجة عن أورام الدرقية الحبيبية، ليست شائعة، ولكن وجودها يشير إلى ورم أكثر عدوانية، وأسى تكهناتاً. وفي بعض الأحيان، يكون لدى مرضى سرطان الدرقية، نقيلات بعيدة، أغلبها في الرئتين والعظم. ومع أن المصابين بنقيلات جريبية صغيرة microfollicular metastases في الرئة يستمرون بصحة جيدة وبصورة مدهشة، فان المصابين بنقيلات كبيرة macrometastases ونقيلات عظمية يتأثرون بشكل أسوأ ١٠١، ١٠٣، ١٠٤.

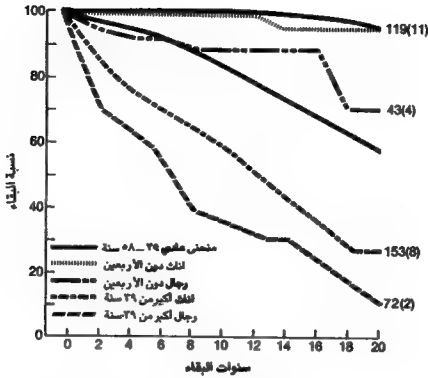
عمر المريض وجنسه AGE AND SEX OF PATIENT

إن عمر مريض سرطان الدرقية وجنسه عاملان مهمان يؤثران في البقاء. وقد تم توثيق ذلك على أحسن وجه بالنسبة لمرضى سرطانات الدرقية الحليمية، والحليمية الجريبية المختلطة. فتكهن الأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الحليمي بين ٧ - ٤٠ سنة، أفضل منه عند الأشخاص في سن أكبر والمصابين بالورم نفسه ٣٦، ١٠٤. وقد لاحظ سلون Sloan ١٣٤ أن نمط النمو والانتشار لا يتسجم مع الفحص النسيجي، بل يتسجم مع عمر المريض. كما أن التكهن عند النساء أفضل منه عند الرجال (الشكل ٣ - ١٠) ٢١، ٢٢، ١٠٤، ١٣٨. ومتوسط عمر الأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الجريبي عموماً أكبر من متوسط عمر الأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الحليمي بعشر سنوات إلى ١٥ سنة؛ وقد تفسر هذه الحقيقة لماذا تورد معظم الدراسات تكهناتاً أسوأ للأشخاص المصابين بسرطان الدرقية الجريبي.

المعالجة TREATMENT

تشمل العمليات الجراحية على العقيدات الدرقية الآتي:

١. استئصال الكتلة lumpectomy (إزالة العقيدة)



الشكل ٣ - ١٠

متحنيات البقاء للرجال والنساء أقل من عمر ٤٠ سنة وفوقه. تشير الأرقام إلى عدد المرضى.

(From Buckwater, J.A., and Thomas, C.G. Ann. Surg. 176:565, 1972)

٢. استئصال الدرقية الجزئي partial thyroidectomy

(إزالة العقيدة مع بعض النسيج الدرقي المحاذي)

٣. استئصال الدرقية دون الكامل subtotal thyroidectomy

(إزالة أكثر من ٥٠% من جانبي الغدة الدرقية)

٤. استئصال الفص lobectomy أو استئصال درقي نصفي hemithyroidectomy

(إزالة كل الدرقية من جهة واحدة مع البرنخ)

٥. استئصال درقي شبه كامل near total thyroidectomy

(استئصال فص كامل من جهة مع ترك أقل من ١٠% من الجزء الجانبي الخلفي من

الجهة الأخرى)

٦. استئصال الدرقية الكامل total thyroidectomy

(إزالة الغدة الدرقية بكاملها بما فيها البرنخ من خارج المحفظة الدرقية (extracapsular)

واستئصال الفص هو العملية المفضلة لكل الآفات التي تحدث وجود السرطان. أما استئصال الكتلة أو استئصال الدرقية الجزئي فهما عمليتان مقبولتان للآفات الصغيرة في البرزخ أو للآفات «الساخنة» على تقرصة درقية، التي تتضاءل خطورة السرطان فيها. وعلى العموم، يجب بذل كل جهد لإزالة الورم الدرقي كاملاً. أما إذا كان ذلك غير ممكن، بدون الاضرار بالدريقيات parathyroids أو بعصبى الحنجرة الراجعين recurrent laryngeal nerves، بسبب الحجم أو الموقع أو الالتصاق بالانسجة المجاورة، فعندها يجب أن يكون الاستئصال دون الكامل، مع ضرورة اجتثاث ablation النسيج المتبقي بمعالجته باليود المشع.

التحضير قبل العملية PREOPERATIVE PREPARATION

يشمل تحضير المريض لإجراء عملية على الدرقية :

١. التأكد من أن المريض سوي الدرقية
٢. فحص الأوتار الصوتية إذا وجد أثر عملية سابقة في الرقبة، أو إذا كان هناك أي تغير في الصوت
٣. التأكد من أن المريض في أفضل وضع صحي، بالنسبة إلى الجهاز القلبي الوعائي، والجهاز التنفسي وغيرهما
٤. بحث دواعي الجراحة إضافة إلى طرق المعالجة الأخرى مع المريض، وإخباره عن مخاطر استئصال الدرقية، مثل شلل الأوتار الصوتية، وحة أو فقدان الصوت، أو قصور الدرقية (وتحتاج معالجة يومية بالكالسيوم وفيتامين د)، أو إلتهان، أو النزف، أو تكون جدرة keloid.

وهذه المضاعفات ليست كثيرة (أقل من ٢٪) إذا قام بالعملية جراح متمرس^{٣٣، ١٤٢}. وتجري عمليات الدرقية على المرضى الحوامل في أثناء الأثلوث الثاني.

رقعة الاستئصال الدرقي EXTENT OF THYROIDECTOMY

يتفق كل المعالجين السريريين تقريباً، على أن أقل عملية تجرى لعقيدة تحتل وجود السرطان، هي استئصال الفص مع برزخ الدرقية. ويوصى باستئصال البرزخ مع الثلث الأمامي من كل فص، إذا كانت العقيدة في البرزخ. وتنتهي العملية إذا كان

تشخيص الآفة بالمقطع المجمد frozen section جيداً، أما إذا كان خيبثاً، فيجب استئصال المزيد من النسيج الدرقي.

و يدعو العديد من المؤلفين إلى استئصال فص الدرقية إذا اقتضت سرطانات الدرقية المتمايزة على فص واحد. وذكروا أن الجراحة الأكثر امتداداً لا تؤثر على البقاء، ولكنها ترفع نسبة المضاعفات بالتأكيد^{٤٨، ٥٩، ١٠٠}. وقد ذكر نقص الأملاح المعدنية في العظم التي تقاس بواسطة امتصاص الفوتون المنفرد single photon absorptiometry، بعد استئصال الدرقية الكامل، الذي ربما تسبب عن نقصان تركيز الكالسيوم^{١٠٥}. ونسبة المضاعفات أقل عندما يستأصل فص درقي واحد بدون أدنى شك، لأن عصب حنجرة راجعاً واحداً، وغدتين درقيتين معرضة للخطر فقط^{٦٢}، إذ يجب ألا يحدث قصور درقي مطلقاً عند مرضى عولجوا باستئصال فص درقي، لأن هناك غدتين درقيتين لم تمس في الجهة التي لم تتعرض للجراحة.

ومع ذلك يوصي معظم المؤلفين الذين يدعون إلى إجراء استئصال فص درقي لمرضى سرطانات الدرقية المتمايزة، بإجراء عملية أكثر امتداداً، مثل استئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل، عندما يشمل السرطان السريري كلا فصي الدرقية^{٤٨، ٥٩، ١٠٠}. فليس غريباً إذن، أن يذكر المؤلفون ذاتهم نسبة مضاعفات مرتفعة في المرضى الذين عولجوا باستئصال الدرقية الكامل. وربما كانت الجراحة في هؤلاء المرضى أكثر صعوبة، لأن الورم أكبر امتداداً. ورغم ذلك يذكر هؤلاء المؤلفون أن نسبة البقاء عند المرضى المعالجين باستئصال درقي كامل، هي نفسها لدى المرضى المعالجين باستئصال فص درقي. وبما أننا نتوقع تكهنات أسوأ عند المصابين بسرطان ذي امتداد أكبر، فإنه يبدو أن استئصال الدرقية الكامل يحسن نسبة البقاء عند هؤلاء المرضى.

ولا استئصال الدرقية الكامل بعض الأفضليات على العمليات الأقل امتداداً، ويجب ألا تجرى إذا كانت ستسبب نسبة عالية من المضاعفات؛ إذ إن المرضى الذين يعالجون بعمليات أقل يستمرون بصحة جيدة*. ويمكن إجراء استئصال درقي شبه كامل مع ترك محفظة الدرقية الجانبية الخلفية على جهة واحدة، للمحافظة على إمداد الدم للغدة الدرقية،

* انظر المراجع ٧، ٢٣، ٤٨، ٥٩، ١٠٥، ١٥٥.

و يتم اجتثاث بقية النسيج الدرقي باليود المشع فيما بعد. و يذكر المعالجون الذين يدعون إلى استئصال فص درقي لسرطان الدرقية، أن نسبة عالية وغير مقبولة من القصور الدرقي تحدث بعد إجراء استئصال درقي كامل^{٤٨، ٤٩، ١٠٠}. و ذكر توليفسون^{١٤٥}، و كرايل^{٤٨} Grile، و فرار Farrar و وانيبو Wanebo^{١٥٥}، و زملاؤهم أن نسبة حدوث قصور الدرقية تتراوح بين ٢٤٪ و ٣٠٪. و تبين هذه النسبة أن استئصال الدرقية الكامل، يصاحبه بشكل واضح، نسبة عالية من المضاعفات. و يجب عدم إجراء استئصال الدرقية الكامل عندما تكون نسبة المضاعفات بهذا الارتفاع. و من ناحية أخرى ذكر جراحون كثيرون أن استئصال الدرقية الكامل يمكن إجراؤه بنسبة منخفضة من قصور الدرقية (أقل من ٣٪)^{٦، ٣٣، ١١٦، ١٤٣}. و قد حدث قصور الدرقية في هذه الحالات، أكثر ما يمكن، عند المصابين بسرطانات الدرقية ذات الامتداد الكبير، والذين لم يفهمهم استئصال الدرقية الكامل فقط، بل كانوا بحاجة إلى تسليخ الرقبة المتصل أيضاً^{٣٣، ١٤٣}. لذلك فإن الطريقة التي تستعمل في إجراء استئصال الدرقية الكامل مهمة، إذ يجب تشريح الغدة الدرقية من الغدة الدرقية بلطفافة على سويقة وعائية vascular pedicle كافية^{٦، ٣٣، ١٤٣} (الباب التاسع). و تشمل الأسباب التي تستدعي إجراء استئصال درقي كامل، أو شبه كامل للمصابين بسرطانات درقية أكبر من ١.٥ سم حجماً، الآتي :

١. حدوث السرطان بالجانبيين عند ٣٠٪ الى ٨٥٪ من هؤلاء المرضى، ووجود سرطان درقي مجهري في الفص المقابل، لدى أكثر من ٨٠٪ من مرضى سرطان الدرقية الحليمي على الأقل.
٢. حدوث سرطان درقي راجع في الفص المقابل من الغدة لدى ٤٧٪ — ٢٤٪ (ومعدل الرجعة حوالي ٧٪).
٣. وفاة نصف المرضى الذين يعانون من سرطان درقي راجع، بمرضهم.
٤. تدني نسبة الرجعة بعد استئصال الدرقية الكامل بالمقارنة مع عمليات الدرقية الأخرى لسرطان الدرقية.
٥. البقاء على قيد الحياة في بعض مجموعات المرضى بعد استئصال الدرقية الكامل لسرطان الدرقية الكبير سريريا (أكبر من ١.٥ سم)، أعلى من البقاء بعد العمليات الأخرى.
٦. وفاة ٤٠٪ — ٨٥٪ من الأشخاص الذين يموتون من سرطان الدرقية، نتيجة المرض

المركزي في الرقبة.

٧. إمكانية استعمال اليود المشع في تشخيص ومعالجة سرطان الدرقية الراجع، كما أنه مفيد في معالجة المرض المجهرى بعد إزالة الغدة الدرقية كلها.

٨. إمكانية استعمال مستويات جلوبولين الدرقية في تقصي المرض الراجع أو المتبقي؛ إذ يجب أن تكون مستوياته متدنية بعد استئصال الدرقية الكامل، إلا إذا كان هناك مرض متبق.

٩. قلة احتمال تحول سرطان الدرقية المتمايز جيداً إلى سرطان كشمي anaplastic.

١٠. إن المريض لا يشغل بأخذ هورمون الدرقية لكبت مستويات الموجهة الدرقية TSH، لأنه يجب أخذ هورمون الدرقية مدى الحياة، بغض النظر عن نوع العملية التي أجريت.

ومن أهم الاسباب لإجراء استئصال درقي كامل هو التمكن من استعمال اليود المشع في معالجة الورم المجهرى المتبقي. إذ يجب، بعد العمليات الأقل امتداداً، إما إعادة الجراحة لإتمام استئصال الدرقية كاملاً، أو اجتثاث ما تبقى من النسيج الدرقي باليود المشع. وتوحي دراسات عديدة بأن نسبتي الرجعة والبقاء لدى مرضى سرطان الدرقية المتمايز، أفضل عند الذين عولجوا باستئصال درقي كامل، أو باستئصال درقي كامل ثم باليود المشع^{١٠١، ١٠٣، ١٠٤}. إلا أن اليود المشع ليس كثير الفعالية في معالجة مرضى السرطان الدرقي المتبقي الكبير، أو في معالجة المرض المجسوس سريرياً^{١٠٦}. لهذا يجب أن يستأصل ما أمكن من السرطان الدرقي عند هؤلاء المرضى جراحياً، ثم يترك ما تبقى من سرطان مجهرى ليتم اجتثاثه باليود المشع.

ويجب ألا يندفع الجراح لإجراء عمليات درقية أكثر امتداداً مما يعتبر مأموناً للمرضى، لأن التكهن لدى المصابين بسرطان درقي متمايز ممتاز. ورغم ذلك، يجب أن يستأصل الورم الظاهر كله، لأن دراسات عديدة بينت أن القطع في الورم الظاهر يزيد من احتمال رجعة المرض، ويقلل من نسبة البقاء^{١٠٤}. وتتراوح نسبة الرجعة داخل الغدة الدرقية عند مرضى سرطان الدرقية المتمايز الذين عولجوا باستئصال درقي جزئي بين ٣٠% و ٥٠%. وكذلك تنخفض نسبة البقاء الطويلة الأمد^{١٠٤}.

ويجب على الجراح، عند إجراء العملية الدرقية، أن يبدأ في جهة الرقبة ذات امتداد الورم الواسع. فإذا كان عصب الحنجرة الراجع والغدتان الدريقتان محاطين بالورم، مما

يوجب استئصالها، فإن الإبقاء على الجهة الجانبية الخلفية من عظمة الدرقية في الفص المقابل، يصبح ضرورياً لحماية الغدتين الدرقيتين وعصب الخنجره الراجع هناك (استئصال درقي شبه كامل). وبعد ذلك يمكن اجتثاث النسيج الدرقي المتبقي باليود المشع.

و يبدو أن مرضى سرطان خلية هيرتل، والمُسحوم الخبيث، والسرطان اللبي، والسرطان الدرقي اللامتمايز، يستفيدون من استئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل^{٣٣}. أما أشكال المعالجة الأخرى مثل كبت الموجة الدرقية TSH، أو اليود المشع، فهي ليست ناجعة في معالجة المصابين بمثل هذه الأورام ذات العدوانية الكبيرة^{٣٢}. ول سوء الحظ، لا يمكن استئصال هذه الأورام العدوانية تماماً في أثناء العملية في العديد من المرضى. وهكذا يكون الهدف من الجراحة هو الحصول على عينة للفحص المجهرى، مما يمكن وصف المعالجة الشعاعية فيما بعد^{١١٤}. و يفضل إزالة ما أمكن من المرض المركزي في الرقبة، إذا كان ذلك مستطاعاً، لأن السرطان في هذا المكان يؤدي إلى مشكلات تهدد الحياة^{١١٤}.

تسليخ الرقبة NECK DISSECTION

إن لدى كثير من المصابين بسرطان درقي متمايز، وخصوصاً الأطفال، سرطاناً درقياً نقيلياً في العقد الليمفاوية الموضعية. وتحدث النقيلات العقيدية أكثر ما يمكن في سرطان الدرقية الحليمي، ولكنها تحدث أيضاً عند المصابين بسرطانات جريبية، ولبية، وسرطان خلية هيرتل، والسرطان اللامتمايز. وتوجد نقيلات عقدية مستترة لدى حوالي ٨٠% من البالغين والأطفال^{١١٣}.

ومن حسن الحظ، يصاب حوالي ١٠% فقط من المصابين بهذه النقيلات العقدية، غير الظاهرة سريرياً، برجعة ورمية، بالرغم من أن نسبة النقيلات المستترة عالية^{٧، ٤٢}. و يبدو أن التأخير في إزالة العقد الليمفاوية حتى تصبح مجسوسة، لا يؤثر في البقاء^{٤٢، ١٠٤، ١٤٥}. وتتباين معالجة نقيلات العقد الليمفاوية المجسوسة سريرياً، التي يوصى بها لمرضى سرطان الدرقية؛ إذ تتراوح وجهات النظر بين بعض الجراحين الذين يوصون بإزالة العقد المتضخمة كل على حدة (كالتقاط الكرز «berry picking»)، والبعض الآخر الذين يوصون بإجراء تسليخ رقبة جذري radical neck dissection.

وفي هذه الأيام، يوصي معظم الجراحين بإجراء التسليخ بجملة block dissection en (تسليخ رقبة معدل modified neck dissection) ويزيلون كل النسيج الدهني — الليفي بين طبقتي لغافة الرقبة cervical fascia العميقة، الأولى والثالثة، مع المحافظة على العصب الاضافي accessory nerve، والعضلة القصبية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid والوريد الوداجي الداخلي internal jugular، إلا إذا كانت هذه الانسجة مغزوة بشكل مباشر من الورم. ولا يوجد ضرورة للتسليخ فوق اللامية suprahyoid، لأن النقيلات إلى العقد الليمفاوية بهذه المنطقة، تحدث عند ٥٠% إلى ١% من المرضى فقط^{٦٥}. وليست عمليتا «التقاط الكرز»، وتسليخ الرقبة الجذري التقليدي، جديرتين، إذ ينتج عن عملية «التقاط الكرز» نسبة عالية من الرجعة. وبينت دراسات نوتشي Noguchi وزملائه^{١١٣} أن أي شخص مصاب بسرطان درقي أكبر من ٣ سم، لديه سرطان في العقد الليمفاوية الدرقية الصغيرة أيضاً. لذلك يبدو من المعقول، إزالة النسيج الليمفاوي بجملة لتقليل نسبة الرجعة^{١١٣}. ونتائج تسليخ الرقبة الجذري المعدل، تقابل نتائج تسليخ الرقبة الجذري التقليدي، لذلك لا يوجد مبرر لإجراء تسليخ الرقبة الجذري التقليدي، الذي يعطي منظراً أشعث من الناحية الجمالية^{٦٨}.

وفي بعض الأحيان، يكون عصب الخنجرة الراجع، أو الغدد الدرقية محاطين بالورم تماماً. فإذا كان الوتران الصوتيان يعملان بصورة عادية، وجبت المحافظة على العصب، بتسليخ الورم بعيداً عنه. ويتحقق هذا على أحسن وجه، بإيجاد العصب أسفل الورم وفوق الترقوة مباشرة ومتابعته في مساره، أو بإيجاد العصب أسفل الورم وفوقه أيضاً، في المكان الذي يدخل فيه عصب الخنجرة الراجع العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid. ويمكن تسليخ الغدد الدرقية تماماً، من الورم المحيط بها، وتؤخذ عينته من إحداها للفحص المجهرى؛ ويزرع النسيج الدرقي الباقي والمؤكد بالفحص النسيجي، في العضلة القصبية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid على شكل شرائح بسمك مم واحد.

وكثيراً ما تمتد العقد الليمفاوية التي تحتوي سرطاناً درقياً قليلاً إلى النصف العلوي superior mediastinum بمحاذاة الأحدود الرغامي المريئي tracheoesophageal groove، وبمحاذاة الأوردة الوداجية jugular veins. ويمكن، في جميع الأحوال تقريباً، إزالة هذه العقد من أسفل الرقبة وأعلى النصف، من خلال الجرح

في الرقبة. ولاحظ تشوك Chouke ، ووايتهيد Whitehead ، وباركر Parker " في السابق، انقطاع الاتصال بين القنوات الليمفاوية في النصف الأمامي أو الأعلى، وبين تلك في مستوى منصفى أوطاً من ذلك، لهذا ينذر أن يلزم شق القص الوسطي median sternotomy ، ويكون ذلك عندما تصاب عقد لا يمكن إزالتها من خلال جرح الرقبة. ومن المستحسن عند إجراء تسليخ الرقبة المعدل، وضع علامات على حواف تسليخ العقد، لمعرفة الجهة التي يمتد فيها الورم إلى حافة التسليخ. وبعد إنهاء عملية التسليخ، يوضع مصرف drain من نوع جاكسون برات Jackson-Pratt أو هيموفاك Hemovac ، في الجرح.

المضاعفات COMPLICATIONS

تقع الغدة الدرقية تحت الجلد، إلا أنها تحاذي عدة أنسجة مهمة، مثل عصبي الخنجرة الراجعين، والغدد الدرقية، وعصبي الخنجرة الخارجيين، وأوعية عديدة، والرغامى (القصبه الهوائية)، والمريء. ويمكن تفاذي المضاعفات بالكشف الجيد exposure good، في مجال ليس فيه نزف. ويجب رؤية عصبي الخنجرة الراجعين، إما في أسفل الرقبة، أو قبل دخولهما العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid مباشرة. ويسير بصورة خاصة، على سطح هذين العصبين، وعاءان دمويان صغيران (أوعية عصبية vasa nervosum). وينتج عن إيذاء عصب الخنجرة الراجع شلل في الوتر الصوتي، وحة في الصوت. ويسبب إيذاؤهما في الجانبين صريراً stridor، لأن كلا الوترين الصوتيين تتخذ موقعاً وسطياً. ويجب في أثناء الجراحة على الدرقية قص قطع صغيرة من الأنسجة إلى أن يشاهد العصب الراجع.

ويمكن مفاداة قصور الدرقية بالتشريح الدقيق، مع ربط الفروع النهائية الصغيرة لشريان ووريد الدرقية السفليين، على عطفة الدرقية، وببدء التشريح من الأمام نسبياً في الجهة الجانبية من الغدة الدرقية، ثم تزاح عطفة الدرقية مع الغدد الدرقية إلى الناحية الخلفية الجانبية من الغدة الدرقية. وفي بعض الأحيان، تقع الغدد الدرقية في الناحية الأمامية من الغدة الدرقية. وهذا الوضع يشكل صعوبة فنية أكبر، لأن إمداد الدم لهذه الغدد، يأتي بأكمله تقريباً، من الغدة الدرقية. وتوجب هذه الحالات، الاحتفاظ بجزء من الغدة الدرقية، لئلا تتأذى الغدد الدرقية. وإذا لم يكن بالمستطاع تشريح غدة درقية من الغدة الدرقية تماماً، على سوية دموية حيوية viable vascular pedicle ، أو إذا تلفت

أوعيتها الدموية ، يجب عند ذلك نزعها وعمل خزعة منها للتأكد من أنها دريقية ، ثم زرعها في العضلة القصية الترقوية الخشائية ، في الجهة المقابلة من الرقبة ، حيث يكون الورم أقل انتشاراً .

يتفرع عصب الحنجرة الأعلى superior laryngeal nerve إلى عصب حنجرة خارجي external laryngeal ، وهو عصب حركي يزود العضلة الحلقية الدرقية ، وإلى عصب حنجرة داخلي internal laryngeal ، وهو عصب حسي للبلعوم . (و يدعى عصب الحنجرة الخارجي أيضاً ، عصب النغمة العالية ، أو عصب إميليتا جالاكورسي « Curci Amelita Galla » .) و يسبب إضاءة عصب الحنجرة الخارجي ، عدم القدرة على غناء النغمات العالية ، أو على رفع الصوت . وهذا العصب صغير جداً ، و يسير عادة (٨٥ ٪) على سطح العضلة الحلقية الدرقية (الباب التاسع) . وعند ٩٥ ٪ من المرضى ، يسير عصب الحنجرة الخارجي مع أوعية الدرقية العليا ، قبل أن ينحني إلى أعلى ليزود الحنجرة . وأفضل طريقة لمفاداة هذا العصب هي بالابتعاد جانبياً عن لفافة fascia العضلة الحلقية الدرقية ، و يربط أوعية القطب العلوي ، كل على حدة على الغدة الدرقية ، وليس عالياً في الرقبة .

إن إنتانات الجروح wound infections ، نادرة بصورة مميزة بعد عمليات الدرقية . ومع ذلك يجب تأجيل الجراحة ، لمرضى أصيب مؤخراً بالتهاب الحلق ، للمحافظة على نسبة إنتان منخفضة . ويمكن أن يحدث لدى المريض ، تجمع دموي hematoma في الجرح ، بحيث يحتاج إلى التفريغ ، إذا سببت لاماوضة تنفسية respiratory decompensation . لذلك فإن المراقبة الدقيقة مهمة جداً بعد عمليات الدرقية . وتكوّن الجُدرة keloid إحدى المضاعفات الأخرى . و يكشر حدوثها لدى مرضى البشرة الداكنة ، ولدى الصغار ، وخصوصاً لدى المرضى الذين سبق أن تكونت عندهم جدرات . إن رقة التعامل مع الأنسجة ، وتجنب الشد على الجرح ، يساعدان في منع هذه المضاعفة . أما إذا ابتدأ تكون الجُدرة ، فإن استعمال كريم هيدروكورتيزون ١ ٪ ، أو مستحضرات الكورتيزون الأخرى تساعد على منع هذه المشكلة جزئياً عند معظم المرضى ، و كلياً عند البعض منهم ، و بعد تكون الجُدرة ، تستعمل حقن الستيرويدات ، وهي فعالة في تحسين الحالة أحياناً .

المعالجة بعد العملية POST OPERATIVE MANAGEMENT

بعد انتهاء العملية مباشرة ، يوضع ضماد معقم ضاغط على الرقبة . و يوضع المريض

في وضع فاوولر Fowler position (يرفع الرأس والكفين ١٥ - ٢٠ درجة)، للإقلال من الضغط الوريدي في الرقبة. وتشجع السيدات على لبس الصدرية لإتفاص الشد على الجرح الملتهم. ويجب عدم تشجيع المريض على السعال لأن هذا يزيد فرصة النزف. ويجب التنبيه إلى وجود تجمع دم في الرقبة، عندما يشكو المرضى من عسر التنفس في الفترة حول العملية حتى يثبت العكس. ويوجد صرير stridor، مع صعوبة تنفس، عند المرضى الذين يصابون بإذاء العصبين الراجعين، أو بوذمة في الوترين الصوتيين، مما يدعو إلى إعادة التنبيب reintubation.

ويجب تقييم مستويات الكالسيوم والفوسفور في المصل، للمرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل، أو شبه كامل، أو دون الكامل. وينقص مستوى الكالسيوم ١ مغم، بعد أية عملية. ويشير إلى القصور الدرقي، انخفاض الكالسيوم إلى مستويات متدنية مع ارتفاع مستوى الفوسفور. وتحدث ظواهر قصور الكلس الدموي السريري، مثل المذل (تشوش الحس paresthesias)، والحدرد، وعلامتي تشفوستك Chvostek، وتروسو Trousseau الايجابيتين، خلال ٢٤ إلى ٤٨ ساعة عموماً. وإذا انخفض مستوى الكالسيوم المصلي كثيراً، أي إلى ما دون ٧ مغم / ١٠٠ مل، مساء يوم العملية، وجب إعطاء الكالسيوم عن طريق الفم على شكل Titalac، أو Os-Cal 500، أو كربونات الكالسيوم (الباب الثامن). ويكون قصور الدرقي مؤقتاً، إذا أمكن الاحتفاظ بمستوى الكلس العادي في المصل، بإعطاء الكالسيوم عن طريق الفم. ويجب الشروع بإعطاء الكالسيوم، وفيتامين (د) في الوريد، إذا نشأ قصور كلس دموي شديد، مع زيادة في مستويات الفوسفور المصلية. وعند إعطاء الكالسيوم في الوريد، يجب أن يكون ذلك بحذر وبطء، لأن خروجه من الوريد يسبب نحرأ موضعياً واسعاً في الأنسجة.

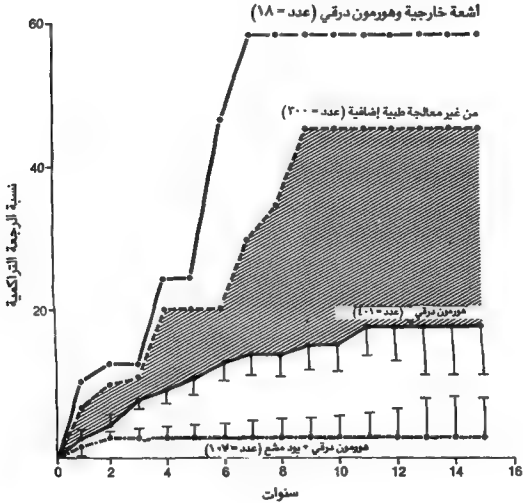
المعالجة بكبت الموجهة الدرقي TSH suppressive therapy

يجب عملياً، على كل المرضى الذين كان لديهم سرطان درقي، أن يتناولوا هورمون الدرقي^{٣٤}. وهذا ضروري بشكل واضح لمنع قصور الدرقي عند المرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل، أو شبه كامل. وليس معروفاً، إذا كان من الضروري لكبت الموجهة الدرقي، أن يعطى هورمون الدرقي بجرعات أكبر من جرعات المعاوضة الفسيولوجية بقليل، ليستسنى كبت نمو الورم الدرقي، أو أن يعطى هورمون درقي كاف ليبقى المريض

سوي الدرقية. ومع ذلك، هناك معلومات سريرية، وأبحاث تؤيد استعمال هورمون الدرقية من قبل مرضى السرطان الدرقي. فلقد تم وصف بعض المرضى الذين ضمرت، أو اختفت أورامهم الدرقية المتمايزة، أو آفاتهم النقيية، عندما عولجوا بهورمون الدرقية^{١٠*}. وحقيقة، فقد نمت بعض أورام الدرقية الصامتة (بدون أعراض asymptomatic)، أو أصبح لها أعراض، في الوقت الذي أوقف خلالها الهورمون الدرقي لإجراء تفريسة يود مشع، أو لمعالجة المريض به. فلييقاف تناول هورمون الدرقية حتى ترتفع مستويات الموجهة الدرقية. هو أيضاً، أفضل طريقة لزيادة قبط اليود المشع، من أورام الدرقية المتمايزة^{١١}. كما أن زيادة مستويات الموجهة الدرقية، ترفع مستوى جلوبيولين الدرقية في المصل، لدى المرضى الذين أجري لهم استئصال درقي كامل. وتحدث هذه الزيادة، حتى إذا لم يقبض النسيج الدرقي اليود المشع^{١٢}. وتوحي هذه المعلومات بقوة، أن عدة سرطانات درقية تمتلك مستقبلات فعالة بيولوجياً للموجهة الدرقية، ويبدو أن نسبة الرجعة، ونسبة البقاء أفضل بكثير لدى المرضى الذين تلقوا هورمون الدرقية كما هو موضح في الشكلين ٣-١١ و ٣-١٢ على التوالي^{١٣، ١٤}. وعلى أية حال، فمن الممكن أن تقلل هذه الدراسات من فوائد المعالجة بهورمون الدرقية، لأن المصابين بأورام كبيرة، والذين أجريت لهم استئصالات درقية واسعة، ربما كانوا مشمولين بالمجموعة التي تلقت هورمون الدرقية. ولا تزايد كل الدراسات استعمال المعالجة بكبت الموجهة الدرقية عند المرضى، خصوصاً أولئك الذين عولجوا باستئصال الفص، أو بعمليات أقل من ذلك. من هنا ستكون أهمية الدراسات المستقبلية. ولقد بينت تجارب أنبوية in vitro عديدة، أن لدى عدة أورام درقية متمايزة، مستقبلات فعالة للموجهة الدرقية، حيث ترتبط الموجهة المشعة باليود، مع مستقبلات الموجهة الدرقية^{١٥، ١٦}، وهذا الارتباط ذو ألفة عالية وسريعة وخاصة، وتجبطه الموجهة الدرقية غير الموسومة unlabeled TSH^{١٧}. وبالمقابل، تفتقد معظم سرطانات الدرقية اللبية، وسرطانات الدرقية اللامتمايزة، والأورام غير الدرقية، مستقبلات الموجهة الدرقية^{١٨}.

* انظر المراجع ٤٦، ٤٧، ٥٥، ١٤١.

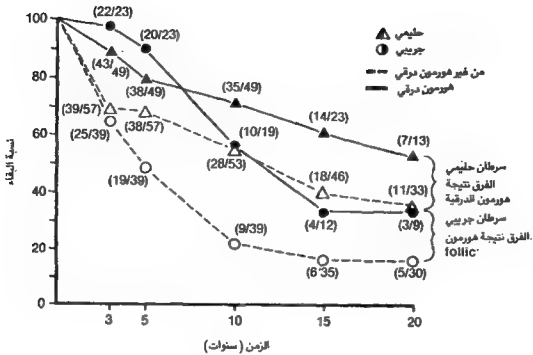
وتحفز الموجة الدرقية أيضاً، نشاط سيكليز الادينيلات *adenylate cyclase*، في أورام الدرقية، وهذا يدل على استجابة وظيفية، أو حيوية 32 . وزيادة نشاط سيكليز الادينيلات، أو زيادة تكوين أحادي فوسفات الادينوزين الحلقي *cyclic AMP*، في عدة



الشكل ٣ - ١١

نسبة الرجعة التراكمية لسرطان الدرقية الحليمي لدى مرضى توبعوا مدة سنة أو أكثر، مفصلين بالنسبة إلى المعالجة الطبيعية المستعملة بعد الجراحة. تمثل المنطقة المظلمة الفرق الناتج عن المعالجة بهورمون الدرقية.

(From Mazzaferri, E.L., et al.: *Medicine* [Baltimore] 56: 171, 1977, The Williams and Williams and Wilkins Co.)



الشكل ٣ - ١٢

البقاء الكلي لمرضى مصابين بسرطان الدرقية الحليمي (١٠٦)، والجريبي (٦٢)، الذين عولجوا بهورمون الدرقية أولم يعالجوا (١٩٣١ - ١٩٦٣).

(From Clark, O.H.: World J. Surg. 5: 39, 1981)

أورام درقية، وليس فيها جميعاً، أكبر من زيادتها في النسيج الدرقي العادي المجاور، الذي استؤصل من المريض نفسه^{٤٠}. وقد تبين أيضاً أن بعض سرطانات الدرقية المتمايزة، تحتوي على مستقبلات الاستروجين، و/أو الأندروجين^{٤١}،^{١١٧}. وقد تفسر الملاحظة الأخيرة، تأثير العمر والجنس على سلوك أورام الدرقية المتمايزة^{١١٤}.

ومن المهم أن تحدد كمية T₄ الصحيحة، التي يجب أن يتناولها المريض بعد استئصال الدرقية؛ وهي الجرعة التي تكبت الموجة الدرقية، ولا تسبب السمية الدرقية. وكان يعالج المرضى في السابق، بجرعات متزايدة من هورمون الدرقية حتى يبدي المريض أعراض وعلامات فرط درقي؛ ثم تخفف جرعة هورمون الدرقي: من المنشأ الخارجي، قليلاً. وعندما استعملت هذه الطريقة، في احتساب المعالجة، تراوحت جرعة تيروكسيني L thyroxine اليومية بين ٤٠٠ و ٦٠٠ ميكروغم يومياً^{٢٥}. وهناك قلة من المعالجن السريريين يستعملون هذه الطريقة الآن، لأن معظم هؤلاء المرضى أصبحوا انسمايين

دقيقاً، وكانت خطيرة لانظمة (اضطراب نظم) القلب cardiac arrhythmias، مرتفعة عندهم. وكل ما يلزم، لتقييم الجرعة الضرورية التي تكبت الموجة الدرقية، عند معظم المرضى، وفي الوقت نفسه تقيهم أسوياء الدرقية، هو قياس مستويات الموجة الدرقية، ومستويات ت ٤ في المصل. إلا أنه إذا قيست مستويات الموجة الدرقية بواسطة المقاييس الشعاعية المناعية، فإنه من الصعب أن نميز بين مستوى الموجة الدرقية العادي ومستواها المكبوت. لهذا غالباً ما تعطى جرعات من التيروتوكسين، أكبر مما يلزم لكبت الموجة الدرقية. ولقد وجد إدموندز Edmonds، وتومسون Thompson، وهيز Hayes^{٩٦} عندما استعملوا مستويات الموجة الدرقية — كمؤشر على كبتها — أن الجرعة اللازمة من التيروتوكسين، ٣٠٠ ميكروغم. واختبار محررة التيروتروبين TRH test، أكثر حساسية في احتساب جرعة التيروتوكسين المعاوضة، والمناسبة. وهذه الطريقة آمنة ومفيدة في تحديد أدنى جرعة من التيروتوكسين، التي يمكن استعمالها لكبت استجابة الموجة الدرقية TSH إلى محررة التيروتروبين TRH. ويعتمد هذا الاختبار على الدراسات السابقة، التي أوضحت اختفاء تدفق الموجة الدرقية الإفرازي، المتباين على مدار اليوم circadian، إذا كانت جرعة هورمون الدرقية المعاوضة مرتفعة إلى الدرجة التي تكبت بها الموجة الدرقية^{٩٨}. وبذلك، تم استعمال أدنى جرعة من التيروتوكسين، التي تكبت استجابة الموجة الدرقية إلى محررة التيروتروبين. وهي بالنسبة إلى معظم الأشخاص، ٢٢٠ ميكروغم (مدى ٢٠٠ — ٢٥٠ ميكروغم) يومياً^{٩٤،٩٨}. ومن الواضح أنه يجب ألا ندفع المرضى، الذين لديهم تاريخ مرض في القلب، نحو الفرط الدرقي، باعطائهم الكثير من هورمون الدرقية من منشأ خارجي. وبالمقابل يجب أن يأخذ مرضى سرطان الدرقية الراجع، تيروتوكسيناً يكفي لأن يكبت مستويات الموجة الدرقية بصورة أكيدة.

و يوصي بعض الباحثين بإعطاء هورمون الدرقية، إلى المرضى الذين عولجوا باستئصال درقي جزئي، بكمية تكفي لكبت قبط اليود المشع من قبل النسيج الدرقي المتبقي. وهذه الطريقة، مع ذلك، أقل إقناعاً من استعمال اختبار محررة التيروتروبين، لأن قبط اليود المشع، واستجابة الموجة الدرقية، لا يتناسقان في الأورام الدرقية بصورة جيدة^{٩٣،٩٤}. وقد ذكر لامبيرج Lamberg وزملاؤه^{٩٤}، أن قبط اليود بقي موجوداً في الرقبة، عند ٩ من ٣٥ مريضاً (٢٦٪)، بالرغم من كبت استجابة الموجة الدرقية إلى محررة التيروتروبين.

المعالجة باليود المشع RADIOACTIVE IODINE THERAPY

يبدو أن المرضى الذين يستفيدون من المعالجة باليود المشع، هم الذين أصيبوا بسرطان درقي متميز أكبر من ١.٥ سم ^{١٠١،١٠٣،١٥٣}. و يقبض المرضى الصغار في السن، اليود المشع أكثر من المرضى فوق الأربعين، في حين أن الفعالية العلاجية عند الآخرين، أكثر وضوحاً، لأن سرطانات الدرقية عندهم أكثر عدوانية ^{١٤٧، ١٥٣}. ويجب استئصال أو اجتثاث النسيج الدرقي العادي أولاً، حتى يتمكن الورم من قبط اليود المشع ليصبح فعالاً، لأن شراهة النسيج الدرقي العادي لليود المشع أعلى من شراهة سرطانات الدرقية له بمائة مرة.

وأفضل وقت لإجراء تفريسة اليود المشع، هو بعد ثلاثة أشهر من إجراء العملية. وهناك سببان لتأخير العلاج حتى ذلك الوقت، أولاً: إنه يسمح للجرح أن يشفى تماماً من عملية الرقبة، حيث تختفي وذمة العملية operative edema، وإقفار الأنسجة tissue ischemia، وبذلك يتمكن اليود المشع من الوصول إلى الورم بصورة أفضل؛ ثانياً: إن تأخير المعالجة باليود المشع تطمئن المريض بأن حالته ليست خطيرة، وربما تكون أكثر أهمية من الأولى، لأن أي شخص عندما يقال له إن لديه سرطاناً، يصاب بصدمة عاطفية مؤذية. ويجب معالجة المرضى بالهورمون الدرقي بعد استئصال الدرقية الكامل، وإلا فسيشكون من أعراض قصور درقي خلال ستة أسابيع. وهذه الأعراض تقلق المريض لأنه لا يستطيع فصلها عن أعراض السرطان الراجع.

لهذا السبب أعطي هورموناً معاوذاً (ت ٣، ليوتيرونين الصوديوم [سيتوميل cytomel]) والجرعة الكلية هي عادة ٧٥ أو ١٠٠ ميكروغم يومياً، تعطى في جرعات ٢٥ إلى ٥٠ ميكروغم، ولدة ثلاثة أشهر، للمرضى الذين أنوي إجراء تفريسة لهم، أو معالجتهم باليود المشع. وإذا كان المريض في حالة جيدة، يوقف السيتوميل حوالي اسبوعين، وبعدها يعطى المريض جرعة تفريس scanning dose (ميليكوري واحد تقريباً) من يود ^{١٣١}، أو إذا كان لدى المريض ورم متبق، فإنه يعطى جرعة علاجية therapeutic dose، وهي حوالي ٣٠ أو ١٠٠ ميليكوري. وجرعة اليود المشع الدنيا (٣٠ ميليكوري) فعالة، وهي أكبر جرعة يمكن إعطاؤها إلى شخص خارج المستشفى، لأن المرضى الذين يأخذون جرعات أكبر يجب أن يكونوا داخل المستشفى. و يفضل إعطاء سيتوميل أو ت ٣ على تيروكسين ي

(ت ٤) ، لأن حياة ت ٣ النصفية T3 half life تعادل يوماً واحداً تقريباً ، بينما تعادل حياة ت ٤ النصفية اسبوعاً واحداً تقريباً . لهذا يمكن أن نكون واثقين من أن مستويات الموجهة الدرقية المصلية مرتفعة بالفعل بعد أسبوعين من إيقاف ت ٣٨٦ . ومع ذلك يفضل بعض اختصاصيي الطب النووي فترة أطول دون تناول هورمون الدرقية ، قبل إجراء الاختبار أو المعالجة باليود المشع ، لأن هناك دلائل توحي بأن كلا من مستوى الموجهة الدرقية ، ومدة ارتفاعها ، يؤثران على كمية اليود المشع الذي يقطه الورم^{١٢٤،٧٨} . وقياس مستويات ت ٤ مفيد أيضاً ، عند المرضى الذين يتناولون ت ٣ بعد استئصال الدرقية الكامل ، لأن المصل يجب ألا يحتوي ت ٤ إذا كان استئصال الدرقية تاماً . ومن المفيد أيضاً منع المريض من أخذ اليود بتاتاً ، في المستحضرات الطبية ، لحين إجراء فريسة يود مشع للدرقية^{٧٨} . كما يطلب من المريض أن يتجنب الملح الميودن والاسماك بأنواعها .

وللمعالجة باليود المشع قيمة خاصة في علاج النقيلات المجهرية أو المسترة لدى مرضى السرطان الدرقي الحليمي والجريبي * . كما يساعد اليود المشع أيضاً في السيطرة على النقيلات الرئوية الصغرية العقيدية micronodular pulmonary metastases ، بالرغم من التقارير عن التهاب الرئة الشعاعي radiation pneumonitis عند المصابين بمرض نقلي كبير في الرئة^{١٢٩} . ويفيد اليود المشع أيضاً في معالجة النقيلات في العقد الليمفاوية غير المجسوسة في الرقبة^{١٠٣، ١٠٤} . وذكر فارما Varma وزملاؤه^{١٥٣} أنه لا يوجد فرق بين نسبتي البقاء ، عند المرضى دون الأربعين من العمر ، الذين عولجوا بالجراحة وحدها ، أو بالجراحة واليود المشع معاً . إلا أن نسبة البقاء كانت أعلى بوضوح ، عند المرضى الأكبر سناً ، في المجموعة التي عولجت بالجراحة واليود المشع معاً . وكانت نسبة البقاء أكثر بصورة بارزة ، عند المرضى الذين كان قبط اليود المشع لديهم معدوماً في الرقبة ، بعد المعالجة السابقة^{١٥٣} .

وكثيراً ما يخفف اليود المشع ألم العظام لدى المصابين بنقيلات عظمية ، ولكنه لا يشفيهم^{١٥٩} . ويندر القضاء على نقيلات الرقبة المجسوسة ، إذا تم ذلك أبداً ، بواسطة اليود المشع^{١٥٩} ؛ إذ يجب أن تستأصل هذه الآفات ، ثم يعالج المرضى بعدها باليود المشع . ولسوء الحظ ، ينتمي المرضى فوق الأربعين من العمر ، المصابون بنقيلات عظمية ، وهم ذوو الانذار أو التكهن السيء ، إلى المجموعة التي تستجيب إلى اليود المشع أقل ما يمكن^{٨٣} .

* انظر المراجع ١٠١، ١٠٣، ١٠٤، ١٤٤، ١٤٧، ١٥٣ .

و يعطى المريض حوالي ٢٠ ر.مغ تيروكسين الصوديوم يومياً ، إذا لم يكن هناك قبض يود مشع في الرقبة ، أو في أي مكان آخر في الجسم ، بعد المعالجة باليود المشع . و يفضل تيروكسين ي عل ت ٣ ، أو على الدرقية المجففة ، في المعالجة بكتب الوجهة الدرقية ، لأن حياته النصفية أطول ، وعليه يكون كتب الوجهة الدرقية أكثر بقاء ١٥١ . وليس هناك ضرورة لإعطاء المورمونين ، لأن ت ٤ يتحول خارج الدرقية إلى ت ٣ . كما أن احتمال حدوث لانظمية قلبية cardiac arrhythmias بسبب ت ٤ أقل من احتمال حدوثها بسبب ت ٣ . وكذلك إن ت ٤ ثابت أكثر من الدرقية المجففة ، وعليه تكون الجرعة أكثر دقة . ويجب أن يشمل فحص المتابعة الروتيني فحصاً سريرياً جيداً بصورة صدر شعاعية وصوراً شعاعية أو تفريسات للعظام في أماكن ظهور الأعراض ، لأن حوالي ٢٠ ٪ إلى ٤٠ ٪ من سرطانات الدرقية التمايزة ، لا تقبض اليود المشع .

المعالجة بالأشعة الخارجية EXTERNAL RADIATION THERAPY

من النادر أن تستعمل الأشعة الخارجية كثيراً في معالجة مرضى سرطان الدرقية المتمايز . إلا أنها مفيدة في معالجة مرضى سرطانات الدرقية التمايزة التي لا يمكن استئصالها ، ولا تقبض اليود المشع ، وفي معالجة مرضى سرطان الدرقية اللبي الذي لا يمكن استئصاله أيضاً ، وفي معالجة مرضى الليمفوم الدرقي ، وسرطان الدرقية اللامتمايز ١٠٣ ، ١١٤ ، ١٤٣ ، ١٤٧ . وسرطانات الدرقية مقاومة للأشعة radioresistant نسبياً ، وتحتاج إلى جرعة علاجية تزيد على ٥٠٠٠ راد للقضاء على الأورام المجسوسة ، إضافة إلى ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ راد كتنقية boost للورم المتبقي المجسوس ١٤٧ . أما الجرعة اللازمة لاجتثاث المرض المجهري ، فهي أقل من ذلك بقليل ١٣١ . وليمفومات الدرقية ، بالمقابل حساسة للأشعة بدرجة كبيرة ، ويوصى في علاجها بالجمال السطحي mantle field بدون تشعيع المنصف mediastinum ٧٩ ، ١٧٤ .

وتختلف الطريقة المستعملة باتساع المرض وحجمه . وتعطى الحزمة الشعاعية العلاجية الخارجية external beam therapy بواسطة أشعة إكس ذات المليون فولت (ميجا فولت) ، أو أشعة جاما الكوبالتية (Co⁶⁰) ، أو الكترونات مرتفعة الطاقة . واستشارة اختصاصي الأشعة العلاجية المتمرس في معالجة هذه الأورام مهم جداً ، لأن مضاعفات خطيرة ، مثل نخر النخاع الشوكي ، والوفاة قد حدثت بالفعل ١٣٠ .

وذكر سيمسون Simpson^{١٣٠} استعمال جرعات عالية جداً من الأشعة الخارجية العلاجية (التجزئة العالية hyperfractionation باعطاء ١٠٠ راد أربع مرات يومياً يفصل بينها ثلاث ساعات ، حتى يتم إعطاء ٣٦٠٠ راد) ، التي أعطيت إلى ١٤ مريضاً بسرطان درقي لامتمايز كبير. وقد حدث ضمور تام لدى ستة من هؤلاء المرضى الأربعة عشر، وضمور جزئي لدى سبعة آخرين. وبقي على قيد الحياة من مرضى الضمور التام، خمسة أشخاص لمدة ٥ إلى ٢٠ عاماً. ولسوء الحظ توفي اثنان بسبب نخر النخاع الشوكي، وثالث من التهاب الرئة.

ولقد تمت الدعوة مؤخراً إلى استعمال جمع من العلاج الشعاعي قبل وبعد العملية، والجراحة، والعلاج الكيماوي^{١٣٧}. ولم يمت أحد من مرضى في الرقبة عندما استعمل هذا الجمع في معالجة ١٩ مريضاً، وكانت التأثيرات الجانبية (التهاب الغشاء المخاطي) معتدلة بشكل جيد عادة. وكان معدل فترة بقاء المصابين بمرض متقدم سبعة أشهر، وللمصابين بمرض أقل انتشاراً ١٢ شهراً. كما كان هناك عدد من الباقيين على قيد الحياة لمدة طويلة^{١٣٧}. ويبدو أنه من الواجب إجراء استئصال جراحي كامل للمصابين بسرطانات درقية لامتمايزة أو كشمية anaplastic، إذا كان ذلك ممكناً من ناحية فنية.

العلاج الكيماوي CHEMOTHERAPY

إن بعض مرضى سرطان الدرقية، وخصوصاً أولئك المصابين بسرطان الدرقية اللامتمايز أو الكشمي، لا يمكن شفاؤهم بالجراحة أو المعالجة بالأشعة على حد سواء. ويستدعى العلاج الكيماوي هؤلاء المرضى، وللمصابين بسرطانات درقية متمايزة لا يمكن استئصالها، ولا تستجيب إلى المعالجة بالأشعة أيضاً، وبعض مرضى الليمفومات الدرقية. ولقد تمت تجربة عدد من أدوية العلاج الكيماوي للمصابين بهذه الأورام. وأكثر هذه الأدوية استعمالاً هي doxorubicin hydrochloride (adriamycin) ، و 5-fluorouracil ، و methotrexate ، و actinomycin ، و cyclophosphamide^{٧١}.

وقد تم ذكر فعالية adriamycin ، و bleomycin ، و actinomycin D ، في بعض مرضى سرطان الدرقية^{١٣٦}. وكانت أوسع الـ خبرات في استعمال adriamycin . فقد استعمل جوتليب Gottlieb وهيل Hill^{٧٠} adriamycin (٧٥ مغم/م^٢ كجرعة واحدة، أو مقسمة في زرقات على ثلاثة أيام متتالية، تعاد بعد فترة ثلاثة أسابيع) في ٣٠ مصاباً

بسرطان درقي نقيلي متقدم، وحرث refractory، وحدثت استجابة جزئية عند ١١ مريضاً منهم (٣٧٪). واستفاد مرضى النقيلات الرئوية أكثر من مرضى النقيلات العظمية، وكانت فترة البقاء عند الذين استجابات أورامهم للعلاج الكيماوي أطول ٧٠. وقد نشر بونادونسا وزملاؤه Bonadonna et al^{١٢} نسبة استجابة مماثلة (١٥ من ٤٣ مريضاً أو ٣٥٪). ولقد شملت التأثيرات السمية كبت النخاع الشوكي (مع فاقة الخلايا البيضاء، وفاقة الصفائح الدموية)، والغثيان، والاستفراغ، والاسهال، والتهاب الفم، والسمية القلبية cardiotoxicity. ونسبة حدوث الاعتلال القلبي cardiomyopathy الناشئ عن adriamycin هي ١٧٪ إلى ٦٨٪، وتعتمد على الجرعة الكلية بدرجة عالية^{١٢٢}. وإذا حدث هبوط قلب سريري، فليسوء الحظ لا يعكسه إيقاف الادرياميسين. وقد حدث هبوط القلب في بعض الحالات، بعد أن تم إيقاف الأدرياميسين^٢.

وقد سبب bleomycin أيضاً (٤٥ إلى ٩٠ مغم أسبوعياً لكل جرعة، وجرعة كلية تساوي ٣٠٠ مغم) تحسناً جزئياً عند بعض مرضى سرطان الدرقية الذي لا يمكن استئصاله. كما نتج عن الجمع بين الأدرياميسين (٦٠ مغم / ٢م بالوريد)، وسلفات فينكريستين vincristine SO₄ (٢ مغم بالوريد)، والبليومايسين (٣٠ مغم بالعضل بعد ٤ - ٦ ساعات)، استجابة مفيدة بعض الشيء عند ٩ من ١٤ مريضاً^{١٣٦}.

وسمات أورام الدرقية THYROID TUMOUR MARKERS

إن مستويات جلوبيولين الدرقية (ج د) المصلية مرتفعة عند كثيرين من المصابين بسرطان درقي حليمي أو جريبي على حد سواء، ثم تعود إلى المستويات العادية، بعد نجاح استئصال الورم^{٢٩}. ويجب أن تكون مستويات ج د المصلية في أدنى المدى العادي، أو غير قابلة للقياس بعد استئصال الدرقية الكامل، إلا إذا كان هناك مرض متبق. ويجب الاشتباه بوجود ورم متبق ونام، إذا ارتفع مستوى ج د المصلي تدريجياً^{١١٤،٩٦}. و يكون حجم سرطان الدرقية المتبقي صغيراً في العادة، إذا كان مستوى ج د المصلي منخفضاً.

إن الموجهة الدرقية TSH أفضل منبه استفرزاي لرفع مستويات ج د المصلية^{١٤،٤٤،١١٤،١٤٨}، والوقت الأمثل لقياسه، عندما يكون المريض قاصراً درقياً (أي بعد أسبوعين من إيقاف ت ٣ ليتسنى إجراء تفريسة يود مشع). وتخفز الموجهة الدرقية إطلاق ج د عند بعض مرضى سرطان الدرقية المتمايز، حتى عندما يفشل النسيج الدرقي

في قبض اليد المشع،^{١٢٣}. لهذا من المفيد جداً، دراسة مستويات ج د في المصل لدى الذين أصيبوا بسرطان درقي متميز، فلا تكون هناك ضرورة لإجراء تفرسة يود مشع، إذا بقيت مستويات ج د منخفضة، ولم يكن هناك دلائل سريرية أو شعاعية على رجعة المرض. ولا تحدث، عند بعض المرضى (١٠% - ١٥%)، زيادة في مستويات ج د في المصل، بالرغم من وجود ورم درقي راجع. لذلك، فإن قياس مستويات ج د المصلية، وإجراء تفرسة يود مشع، يكمل بعضهما بعضاً في تشخيص الورم الراجع.

ملخص SUMMARY

إن معظم العقيدات الدرقية حميدة، وأفضل وسيلة تميز هذه العقيدات عن أورام الدرقية الخبيثة هي، خزعة الرشف الخلوي (ABC) aspiration biopsy cytology. ويساعد في التنبؤ بتكهن prognosis مرضى سرطان الدرقية، نوع السرطان النسيجي، ومرحلة الورم عند التشخيص، وعمر المريض وجنسه. وتكهن معظم مرضى سرطان الدرقية ممتاز. ويبدو أن اتساع رقعة الجراحة، والعلاج باليود المشع، وكبت الموجهة الدرقية TSH، تؤثر في نسبتي الرجعة والبقاء لدى مرضى سرطان الدرقية المتميز، الأكبر من ١٥ سم حجماً. واستئصال الدرقية الكامل أو شبه الكامل، لمرضى سرطان الدرقية، هو أفضل علاج جراحي، إذا أمكن إجراء العملية بنسبة مضاعفة كلية أقل من ٣%. كما أن نتائج استئصال الفص الدرقي البعيدة المدى، ممتازة أيضاً، مما يجعله مقبولا كعلاج بديل. إلا أن استئصال الكتلة lumpectomy، لأي آفة درقية، تحتل أن تكون سرطاناً، ليست مقبولة، إلا إذا وجدت في البرزخ.

والعلاج باليود المشع، بعد استئصال الدرقية الكامل، أو شبه الكامل، للمرضى الذين تقبض أورامهم اليد المشع، يقلل نسبة الرجعة، ويحسن البقاء أيضاً. ويوصى به لمرضى السرطانات الدرقية الأكبر من ١٥ سم. ويستعمل العلاج بالأشعة الخارجية لمرضى الليمفوم الدرقي، وسرطان الدرقية اللامتمايز، وسرطاني الدرقية المتميز واللي إذا لم يكن استئصالهما ممكناً. ويجب فعلياً معالجة كل المرضى بهورمون درقي كاف، لتبقى مستويات الموجهة الدرقية المصلية في أدنى المدى العادي. كما يستخدم جلوبولين الدرقية (ج د) كواسم marker جيد للورم.

1. Abe, Y., et al.: Thyrotropin (TSH) receptors and adenylate cyclase activity in human thyroid tumors: absence of high affinity receptor and loss of TSH responsiveness in undifferentiated thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:23, 1981.
2. Abelnmann, W.H.: Doxorubicin cardiomyopathy, *Hosp. Pract.* 17:17, 1982.
3. Aldinger, K.A., et al.: Anaplastic carcinoma of the thyroid, *Cancer* 41:2967, 1978.
4. Allo, M., and Thompson, N.W.: Rationale for the operative management of substernal goiters, *Surgery* 94:969, 1983.
5. Altermeier, W.A.: Acute pyogenic thyroiditis, *Arch. Surg.* 61:76, 1950.
6. Attie, J.N., et al.: Feasibility of total thyroidectomy in the treatment of thyroid carcinoma, *Am. J. Surg.* 138:555, 1979.
7. Block, M.D.: Management of carcinoma of the thyroid, *Ann. Surg.* 185:133, 1977.
8. Block, M.A., Miller, J.M., and Horn, R.C., Jr.: Thyroid carcinoma with general lymph node metastasis: effectiveness of total thyroidectomy and node dissection, *Am. J. Surg.* 12:458, 1971.
9. Block, M.A., et al.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, *Ann. Surg.* 166:403, 1967.
10. Boehne, E.J., et al.: An evaluation of needle biopsy of the thyroid gland, *Surg. Gynecol. Obstet.* 119:831, 1964.
11. Boey, J., et al.: Fine-needle aspiration versus drill-needle biopsy of thyroid nodules: a controlled clinical trial, *Surgery* 91:611, 1982.
12. Bonadonna, G.: Adriamycin (NSC 132127) studies at the Istituto Nazionale Tumori, Milan, *Cancer Chemother. Rep.* 6:231, 1975.
13. Bondeson, L., et al.: Oxyphil tumors of the thyroid, *Ann. Surg.* 194:677, 1981.
14. Botsch, H., et al.: Long term follow-up using serial serum thyroglobulin determinations in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Cancer* 56: 1856, 1983.
15. Bruns, P.: Über die Kropfbehandlung mittelst Schilddrüsenfütterung, *Beitr. z. Chirurg.* 12:847, 1888.
16. Bruns, P.: Beobachtungen und Untersuchungen über die Schilddrüsenbehandlung des Kropfes, *Beitr. z. Klin. Chir.* 16:321, 1896.
17. Buckwalter, J.A., and Layton, J.M.: Malignant teratoma in the thyroid gland of an adult, *Ann. Surg.* 139:218, 1954.
18. Buckwalter, J.A., and Thomas, O.G.: Selection of surgical treatment for well-differentiated thyroid carcinoma, *Ann. Surg.* 178:565, 1972.
19. Burke, J.S., Butler, J.J., and Fuller, L.M.: Malignant lymphoma of the thyroid, *Cancer* 39:1587, 1977.
20. Burn, J.L.: Biopsy: In Taylor, S., editor: *Recent advances in surgery*, No. 8, Edinburgh, 1973, Churchill Livingstone Inc., pp. 486.
21. Cady, B., et al.: Changing clinical pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma, *Ann. Surg.* 184:541, 1976.
22. Cady, B., et al.: Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer, *Cancer* 43:810, 1979.
23. Cady, B., et al.: The effect of thyroid hormone administration upon survival in patients with differentiated thyroid carcinoma, *Surgery* 94:978, 1983.
24. Carroll, R.E., et al.: Thyroid cancer: cohort analysis of increasing incidence in New York state 1941-1982, *J. Natl. Cancer Inst.* 33:377, 1964.
25. Catz, B., et al.: Treatment of cancer of the thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine, and thyroid-stimulating hormone, *Cancer* 12:371, 1959.
26. Chesky, V.E., Hellwig, C.A., and Welch, J.W.: Fibrosarcoma of the thyroid gland, *Surg. Gynecol. Obstet.* 111:767, 1960.
27. Choeng, G.C., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, *Cancer* 35:695, 1975.
28. Chopra, D., et al.: Riedel's struma associated with subacute thyroiditis, hypothyroidism, and hypoparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46: 869, 1978.
29. Chouke, K.S., Whitehead, R.W., and Parker, A.E.: Is there a closed lymphatic system connecting thyroid and thymus glands? *Surg. Gynecol. Obstet.* 54:865, 1932.
30. Clark, O.H.: Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects, *West. J. Med.* 133:1, 1980.
31. Clark, O.H.: Needle aspiration of thyroid cysts: commentary. In Hamburger, J.I., and Miller, J.M., editors: *Controversies in clinical thyroidology*, New York, 1981, Springer-Verlag Inc., pp. 216.
32. Clark, O.H.: TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer, *World J. Surg.* 5:30, 1981.
33. Clark, O.H.: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer, *Ann. Surg.* 196:361, 1982.
34. Clark O.H.: Invited commentary, *World J. Surg.* 8:69, 1984.
35. Clark, O.H.: Thyroiditis. In Cameron, J.L., editor: *Current surgical therapy* 1984-1985, St. Louis, 1984, The C.V. Mosby Co., p. 317.
36. Clark, O.H., and Demling, R.: Management of thyroid nodules in the elderly, *Am. J. Surg.* 138:615, 1976.
37. Clark, O.H., Greenspan, F.S., and Dunphy, J.E.: Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: indications for operation, *Am. J. Surg.* 140:65, 1980.

38. Clark, O.H., et al.: Evaluation of solitary cold thyroid nodules by echography and thermography. *Am. J. Surg.* 130:216, 1975.
39. Clark, O.H., et al.: Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid and thyroglossal duct cysts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:983, 1979.
40. Clark, O.H., et al.: Characterization of the TSH receptor-adenylate cyclase system in neoplastic human thyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:140, 1983.
41. Clark, O.H., et al.: Estrogen and thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors in neoplastic and non-neoplastic human thyroid tissue. *J. Surg. Res.* (In press).
42. Cline, R.E., and Singleton, W.W.: Long term results in the treatment of carcinoma of the thyroid. *Am. J. Surg.* 115:545, 1968.
43. Cohn, K.H., et al.: Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 8:474, 1984.
44. Colacchio, T.A., et al.: Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer. *Surgery* 91:42, 1982.
45. Constine, L.S., et al.: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 53:878, 1984.
46. Crile, G., Jr.: The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer* 10:1119, 1957.
47. Crile, G., Jr.: Endocrine dependency of papillary carcinomas of the thyroid. *JAMA* 195:101, 1966.
48. Crile, G. Jr.: Total thyroidectomy and neck dissection should not be done routinely. In Varco, R.L., and Delaney, J.P., editors: *Controversy in surgery*, Philadelphia, 1976, W.B. Saunders Co., pp. 165.
49. Cuello, C., Correa, P., and Eisenberg, H.: Geographic pathology of thyroid carcinoma. *Cancer* 23:230, 1969.
50. Cutler, S.J., and Young, J.L., editors: Third national cancer survey incidence data, National Cancer Institute, Monograph No. 41, Washington, D.C., 1975, Department of Health, Education, and Welfare (NIH), pp. 775.
51. DeGroot, L.J.: Clinical features and management of radiation-associated thyroid carcinoma. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 40.
52. DeGroot, M.J., and Stanbury, J.B.: *The thyroid and its diseases*, ed. 4, New York, 1975, John Wiley & Sons, Inc., p. 666.
53. Donohue, J., et al.: Do the prognoses of papillary and follicular thyroid cancer differ? *Am. J. Surg.* 148:168, 1984.
54. Dorfman, S.G., et al.: Painless thyroiditis and transient hyperthyroidism without goiter. *Ann. Intern. Med.* 96:24, 1977.
55. Dunhill, T.P.: *The surgery of the thyroid gland* (the Lettsomian lectures), Trans. Med. Soc. Lond. 60:234, 1837.
56. Edmonds, C.J., Thompson, B.D., and Hayes, S.: Thyroid hormones during treatment of thyroid cancer. In Harland, W.A., and Orr, J.S., editors: *Thyroid hormone metabolism*, New York, 1975, Academic Press, pp. 409.
57. Einhorn, J., and Fraumeni, S.: Thin-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. *Acta. Radiol.* 58:321, 1962.
58. Esselstyn, O.B., Jr., and Crile, G., Jr.: Needle aspiration and needle biopsy of the thyroid. *World J. Surg.* 2:321, 1978.
59. Farrar, W.B., Cooperman, M., and James, A.G.: Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann. Surg.* 192:701, 1980.
60. Favas, M.J., et al.: Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-and-neck irradiation: evaluation of 1056 patients. *N. Engl. J. Med.* 294:1019, 1976.
61. Foster, R.S., Jr.: Thyroid irradiation and carcinogenesis: review with assessment of clinical implications. *Am. J. Surg.* 130:608, 1975.
62. Foster, R.S., Jr.: Morbidity and mortality after thyroidectomy. *Surg. Gynecol. Obstet.* 146:423, 1978.
63. Franssila, K.O.: Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer* 32:853, 1973.
64. Franssila, K.O.: Invited commentary. *World J. Surg.* 5:12, 1981.
65. Frazell, E.L., and Foote, F.W., Jr.: Papillary thyroid carcinoma: pathologic findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. *Cancer* 8:164, 1955.
66. Freire, D.T., et al.: Dilemmas in the early diagnosis and treatment of multiple endocrine adenomatosis, type II. *Surgery* 82:407, 1977.
67. Galvan, G.: Fine-needle biopsy of cold goiter nodules. *Munch. Med. Wochenschr.* 119:229, 1977.
68. Goldman, R.L.: Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: report of a case and review of the literature. *Am. Surg.* 30:247, 1964.
69. Gosain, A.K., and Clark, O.H.: Hürthle cell neoplasms: malignant potential. *Arch. Surg.* 119:515, 1984.
70. Gottlieb, J., and Hill, C.: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin. *N. Engl. J. Med.* 290:193, 1974.
71. Gottlieb, J., et al.: Chemotherapy of thyroid cancer: an evaluation of experience in 37 patients. *Cancer* 30:848, 1972.
72. Green, W., et al.: Management of the thyroid nodule. *JAMA* 221:1295, 1972.
73. Greenspan, F.S.: Thyroid nodules and thyroid cancer. *West. J. Med.* 121:359, 1974.
74. Greenspan, F.S.: Radiation exposure and thyroid cancer. *JAMA* 237:2089, 1977.
75. Greer, M.A., and Astwood, E.B.: Treatment of simple goiter with thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13:1312, 1983.
76. Gendry, S.R., et al.: Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasms of thyroid. *Arch. Surg.* 118:529, 1983.

77. Hales, M., et al.: Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern: morphologic, immunohistochemical and clinical laboratory studies. *Cancer* 50(7):1352, 1983.
78. Hamburger, J.I.: Serum TSH levels in therapy of thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 21:492, 1980.
79. Hamburger, J.I., Miller, J.M., and Kim, S.R.: Lymphoma of the thyroid. *Ann. Intern. Med.* 90:665, 1983.
80. Harada, T., et al.: Bleomycin treatment for cancer of the thyroid. *Am. J. Surg.* 133:53, 1971.
81. Harada, T., et al.: Squamous cell carcinoma of the thyroid gland: transition from adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 10:36, 1982.
82. Harness, J.K., Thompson, N.W., and Nishiyama, R.H.: Childhood thyroid carcinoma. *Arch. Surg.* 103:278, 1971.
83. Harness, J.K., et al.: Differentiated thyroid carcinomas: treatment of distant metastases. *Arch. Surg.* 108:410, 1974.
84. Harwood, J., Clark, O.H., and Dunphy, J.E.: Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am. J. Surg.* 136:107, 1978.
85. Hazard, J.B.: Nomenclature of thyroid tumors. In Young, G.S., and Innan, D.R., editors: *Thyroid neoplasia*. London, 1983, Academic Press, pp. 3-27.
86. Hills, S.V., et al.: Serial TSH determination after T₃ withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.* 20:923, 1979.
87. Hirabayashi, R.N., and Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 21:1956, 1961.
88. Hoffman, D.P., et al.: Response to thyrotropin releasing hormone: an objective criterion for the adequacy of thyrotropin suppression therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44:892, 1977.
89. Hubert, J.P., et al.: Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Arch. Surg.* 115:394, 1980.
90. Hutter, R.V.P., Frazell, E.L., and Foote, F.W., Jr.: Elective radical neck dissection: an assessment of its use in the management of papillary thyroid cancer. *Cancer* 20:87, 1970.
91. Jacobs, J.K., Aland, J.W., and Ballinger, J.F.: Total thyroidectomy. *Ann. Surg.* 197:542, 1963.
92. Kimler, S.C., and Muth, W.F.: Primary malignant teratoma of the thyroid: case report and literature review of cervical teratomas in adults. *Cancer* 43:311, 1978.
93. Koutras, D.A., et al.: Different sensitivity of ¹²⁵I uptake and TRH test during thyroxine treatment of nontoxic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47:67, 1978.
94. Lamberg, B.A., et al.: Suppression of the TSH response to TRH by thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma patients. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 91:348, 1979.
95. Lindsay, S.: Carcinoma of the thyroid gland: a clinical and pathological study of 293 patients at the University of California hospital, Springfield, Ill., Charles C Thomas, Publisher, 1960.
96. Lo Gerfo, P.L., et al.: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* 1:881, 1977.
97. Lo Gerfo, P.L., et al.: The incidence of carcinoma in encapsulated follicular thyroid lesions diagnosed by large needle biopsy. *Surgery* 94:1008, 1983.
98. Lowhagen, T., et al.: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. North Am.* 59:3, 1979.
99. Malmæus, J.: Nuclear DNA determination in the differential diagnosis between benign and malignant thyroid lesions, paper presented at International Association of Endocrine Surgeons, Hamburg, Germany, September, 1983, published in Bengtsson, A., et al.: Measurement of nuclear DNA content in thyroid diagnosis. *World J. Surg.* 8:481, 1984.
100. Marine, D.: Control of compensatory hyperplasia of the thyroid of guinea pigs by the administration of iodine. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2:829, 1926.
101. Massin, J.P., et al.: Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 53:982, 1984.
102. Maxon, H.R., et al.: Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. *Am. J. Med.* 63:967, 1977.
103. Mazzaferrri, E.L., and Young, R.L.: Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am. J. Med.* 70:511, 1981.
104. Mazzaferrri, E.L., et al.: Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 56:171, 1977.
105. McDermott, M.T., et al.: Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:936, 1983.
106. Meissner, W.A.: Pathology of the thyroid. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: *The thyroid*, ed. 3, New York, 1971, Harper & Row, Publishers Inc., pp. 354.
107. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, P.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *West. J. Med.* 134:198, 1981.
108. Miyauchi, A., et al.: Perforin sinus fistula: a route of infection in acute suppurative thyroiditis. *Arch. Surg.* 116:66, 1981.
109. Molitch, M.E., et al.: The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr. Rev.* 3:185, 1984.
110. Moore, J.R.S., et al.: Plasmacytoma of the thyroid. *J. Clin. Pathol.* 21:661, 1968.
111. Nausheim, K.S., et al.: High-dose external radiation to the neck and subsequent thyroid carcinoma. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 51.
112. Nishiyama, R.H., Dunn, E.L., and Thompson, N.W.: Anaplastic spindle-cell and giant cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 30:113, 1978.

113. Noguchi, S., Noguchi, A., and Murakami, N.: Papillary carcinoma of the thyroid: developing pattern of metastases, *Cancer* 36:1061, 1970.
114. Okerlund, M., et al.: Three sensitive techniques for evaluation and management of differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: utility in 126 consecutive cases, Program of the American Thyroid Association, 48th meeting, September, 1978, Abst. T, Portland, Oregon.
115. Pemberton, J.: Surgery of substernal and intra-thoracic goiters, *Arch. Surg.* 21, 1921.
116. Perzik, S.L.: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease, *Am. J. Surg.* 132:499, 1976.
117. Prinz, R.A., Sandberg, L., and Chandhuri, P.K.: Androgen receptors in human thyroid tissue, *Surgery* 96:696, 1984.
118. Rayfield, E.J., Nishiyama R.H., and Sisson, J.C.: Small cell tumors of the thyroid: a clinicopathologic study, *Cancer* 28:1023, 1971.
119. Rosen, J.B., et al.: Efficacy of needle biopsy in post-radiation thyroid disease, *Surgery* 94:1002, 1983.
120. Roses, D.F., et al.: Carcinoma of the thyroglossal duct, *Am. J. Surg.* 145:266, 1983.
121. Rossi, R., et al.: Prognosis of undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid, *Am. J. Surg.* 135(4):589, 1978.
122. Saltiel, E., and McGuire, W.: Doxorubicin (Adriamycin) cardiomyopathy, *West. J. Med.* 138:332, 1983.
123. Schlumberger, M., et al.: Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum TSH level, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51:513, 1980.
124. Schlumberger, M., et al.: Relationship between thyrotropin stimulation and radioiodine uptake in lung metastases of differentiated thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57:148, 1983.
125. Schottenfeld, D., and Gershman, S.T.: Epidemiology of thyroid cancer, *C.A.* 28(2):66, 1978.
126. Seymour, S.H., and Breitman, T.R.: Changes in DNA and weight of thyroid glands during hyperplasia and involution, *Endocrinology* 86:322, 1970.
127. Shimaoka, K., and Sokal, K.E.: Suppressive therapy of nontoxic goiter, *Am. J. Med.* 57:576, 1974.
128. Silberman, R., and Mendelson, I.R.: Teratoma of neck: report of two cases and review of literature, *Arch. Dis. Child* 35:159, 1980.
129. Silverberg, S.G., Hutter, R.V.P., and Fouts, F.W., Jr.: Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases, and causes of death, *Cancer* 25:792, 1970.
130. Simpson, W.J.: Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach, *Can. J. Surg.* 33:25, 1980.
131. Simpson, W.J., and Carruthers, J.S.: The role of external radiation in the management of papillary and follicular thyroid cancer, *Am. J. Surg.* 136:437, 1978.
132. Sirots, D.A., and Segal, R.T.: Primary lymphomas of the thyroid gland, *JAMA* 243:1743, 1979.
133. Stenmore, G.W., Van Heerden, J.A., and Carney, J.A.: Medullary carcinoma of the thyroid gland and the multiple endocrine neoplasia, type 2 syndrome. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Edinburgh, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 75.
134. Sloan, W.C.: Of the origin, characteristics and behavior of thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 14:1309, 1954.
135. Sokal, J.E.: The problem of malignancy in nodular goiter: recapitulation and a challenge, *JAMA* 170:405, 1959.
136. Sokal, M., and Harmer, C.L.: Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the thyroid, *Clin. Oncol.* 4:3, 1978.
137. Stanley, D.G., and Robinson, F.W.: Thyroid carcinoma in thyroglossal duct cysts: a case report and literature review, *Am. Surg.* 36:581, 1970.
138. Stanton, M.D., and Skeet, R.G.: Thyroid cancer: prognosis in 469 patients, *Br. J. Surg.* 66:643, 1979.
139. Staunton, M.D., and Greening, W.P.: Treatment of thyroid cancer in 293 patients, *Br. J. Surg.* 63:253, 1976.
140. Taylor, S.: Carcinoma of the thyroid gland, *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 14:183, 1969.
141. Thomas, C.G., Jr.: Hormonal treatment of thyroid cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17:232, 1957.
142. Thomas, C.G., Jr., and Buckwalter, J.A.: Poorly differentiated neoplasms of the thyroid gland, *Ann. Surg.* 177:632, 1973.
143. Thompson, N.W., Nishiyama, R.H., and Harness, J.K.: Thyroid carcinoma: current controversies, *Curr. Probl. Surg.* 15(1):1, 1978.
144. Thompson, N.W., et al.: Hürthle cell lesions of the thyroid gland, *Surg. Gynecol. Obstet.* 139:555, 1974.
145. Tollefsen, H.R., Shah, J.P., and Huvois, A.G.: Papillary carcinoma of the thyroid: recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment, *Am. J. Surg.* 124:469, 1972.
146. Tollefsen, H.R., Shah, J.P., and Huvois, A.G.: Hürthle cell carcinoma of the thyroid, *Am. J. Surg.* 130:390, 1975.
147. Tuhiana, M.: External radiotherapy and radioiodine in the treatment of thyroid cancer, *World J. Surg.* 5:75, 1981.
148. Van Herle, A.J., Klandorf, H., and Uller, R.P.: A radioimmunoassay for serum rat thyroglobulin: physiologic and pharmacological studies, *J. Clin. Invest.* 56:1073, 1975.
149. Van Herle, A.J., and Uller, R.P.: Elevated serum thyroglobulin: a marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma, *J. Clin. Invest.* 56:272, 1975.
150. Van Herle, A.J., et al.: The thyroid nodule, *Ann. Intern. Med.* 96:221, 1982.
151. Van Middlesworth, L.: Metabolism and excretion of thyroid hormones. In Creep, R.O., and Astwood, E.B., editors: *Endocrinology: thyroid*, vol. 3, Washington, D.C., 1974, American Physiological

- Society, pp. 215.
152. Vander, J.: The significance of nontoxic thyroid nodules: a 15 year study on the incidence of thyroid malignancy in Framingham, Mass., *Ann. Intern. Med.* 60:537, 1968.
 153. Varma, V.M., et al.: Treatment of thyroid cancer: death rates after ^{131}I , *JAMA* 214:1437, 1970.
 154. Walfish, P.G., et al.: Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodule, *Ann. Intern. Med.* 87:270, 1977.
 155. Wanebo, H.J., Andrews, W., and Kaiser, D.L.: Thyroid cancer: some basic considerations, *Am. J. Surg.* 142:474, 1981.
 156. Wells, S.A., Jr., et al.: The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma, *Ann. Surg.* 195:595, 1982.
 157. Werner, B., et al.: Multinodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma, *World J. Surg.* 8:64, 1984.
 158. Williams, E.D., and Doniach, I.: Thyroid carcinoma in an iodine rich area, *Cancer* 30:215, 1977.
 159. Wilson, S.M., and Block, G.E.: Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck, *Arch. Surg.* 102:285-291, 1971.
 160. Witt, T.R., et al.: The approach to the irradiated thyroid, *Surg. Clin. North Amer.* 50:45, 1979.
 161. Woolner, L.B.: Thyroid carcinoma: pathologic classification with data on prognosis, *Semin. Nucl. Med.* 1:481, 1971.
 162. Woolner, L.B., McConahey, W.M., and Beahrs, O.H.: Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma), *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17:201, 1957.
 163. Woolner, L.B., et al.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a 30-year period, *Am. J. Surg.* 102:354, 1961.
 164. Woolner, L.B., et al.: Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up data on 1181 cases. In Young, S., and Ingman, I.R., editors: *Thyroid neoplasia*, London, 1968, Academic Press, pp. 51.
 165. Wychulis, A.R., Beahrs, O.H., and Woolner, L.B.: Papillary carcinoma with associated anaplastic carcinomas in the thyroid gland, *Surg. Gynecol. Obstet.* 120:28, 1965.
 166. Yoshida, A., et al.: Nuclear DNA content of thyroid carcinoma, paper presented at the International Association of Endocrine Surgeons, Hamburg, Germany, September, 1983.
 167. Young, R.L., et al.: Thyroid-stimulating hormone levels in idiopathic euthyroid goiter, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:21, 1975.



الكتاب الرابع

سرطان الدرقية البنية

MEDULLARY THYROID CARCINOMA

سرطان الدرقية اللَّبي

MEDULLARY THYROID CARCINOMA

ينشأ سرطان الدرقية اللَّبي (س د ل MTC) من الخلايا جنب الجريبية parafollicular cells ، التي تدعى أيضاً خلايا ك (كالسيتونين) cells (calcitonin) C. وتشتق هذه الخلايا الموجودة في درقية الثدييات جنينياً ، من أجسام نهاية الخيشوم ultimobranchial bodies ، التي تنشأ من العرف العصبي neural crest. ويصاحب هذه الاورام زيادة في إفراز الكالسيتونين ، وفي مستوياته البلازمية. وتحدث هذه الأورام في أربعة أنواع سريرية :

١. فرادي sporadic
٢. عائلي مع أورام صماء متعددة (أ ص م) نوع ٢ أ
familial with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2a
٣. عائلي مع أورام صماء متعددة (أ ص م) نوع ٢ ب
familial with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2b
٤. عائلي بدون ظواهر أ ص م الأخرى
familial without other manifestations of MEN

و يشكل سرطان الدرقية اللَّبي ١٪ - ٣٪ من سرطانات الدرقية كلها .

وبالرغم من أن سرطان الدرقية اللَّبي (س د ل) قاتل بدرجة أقل من سرطانات الدرقية اللامتمايزة ، فإنه مميت بدرجة أعلى من سرطاني الدرقية الحليمي أو الجريبي على حد سواء . ويوصى لمرضى هذه الأورام عادة بمعالجة جراحية أوسع مما يوصى به عادة لمرضى سرطان الدرقية المتمايز ، لأن سلوكها عدواني ، ووسائل المعالجة الأخرى مثل اليود المشع ، والعلاج الكيميائي ، والمعالجة بهورمون الدرقية ، أقل كفاءة . وتشمل المعالجة استئصال الدرقية الكامل مع إزالة كل الأنسجة الليمفاوية بين الشريانين السباتيين carotids ، ومن الغضروف الدرقي إلى المنصف العلوي superior mediastinum ، بما في ذلك الغدة السعترية thymus gland . ومن الواضح أنّ تفهّم التاريخ الطبيعي لسرطان الدرقية اللَّبي ، والاعتماد على الاستعمال الانتقائي لاختبارات الدم الأساسية والاستفزازية في تقصي

المرضى، وتحديد اتساع رقعة الجراحة والوسائل العلاجية الأخرى الواجب استعمالها، أمور مهمة في معالجة هؤلاء المرضى وعائلاتهم بصورة مناسبة.

نبذة تاريخية HISTORY

كان بيكر Baker أول من وصف، عام ١٨٧٦، خلايا متنية cells parenchymatous في غدة الكلب الدرقية، والتي أطلق عليها فيما بعد خلايا جنب جريبية parfollicular cells من قبل نونيدس Nonidez عام ١٩٣٢. وفي عام ١٩٥١ نشر هورن Horn^{٣٥} عن مجموعة صغيرة من مرضى سرطانات الدرقية اللامتمايزة، كانت نسبة بقائهم أحسن مما هو متوقع بالنسبة لمرضى سرطانات الدرقية الكشمية anaplastic النموذجية. وفي عام ١٩٥٨ لاحظ هازارد Hazard، وهوك Hawk، وكرايل Crile^{٣١}، أن هذه المجموعة من الأورام تبدو مختلفة سريرياً ونسجياً، واقترحوا اسم سرطان الدرقية اللبي. ولاحظ وولنر Woolner^{٦٨} في عام ١٩٦١، أن هذه الأورام تحتوي على مادة النشواني amyloid. وفي عام ١٩٥٢ لاحظ دي كورسي ودي كورسي and DeCourcy^{١٨} دراقات أو سرطانات درقية، عند مرضى ورم القواتم pheochromocytoma في كثير من الحالات. كما لاحظ سيبيل Sipple^{٤٨}، عام ١٩٦١، زيادة بارزة في حدوث سرطان الدرقية عند مرضى ورم القواتم. وفي عام ١٩٦٣، ذكر مانينج Manning وزملاؤه^{٣٩}، أن فرط الدرقية hyperparathyroidism كان جزءاً متأصلاً من هذه المتلازمة. وأشار وليامز Williams وشيمكه Schimke وهارتمان Hartman^{٤٧}، إلى أن سرطان الدرقية الذي يصاحب ورم القواتم هو سرطان درقية لبي. وأدرك الكتاب الأخيرون أن هذا المرض يورث كخلة صبغيّة جسدية سائدة autosomal dominant trait.

واكتشف كوب Copp^{٦١} عام ١٩٦٢، الكالسيونين (ك)، وهو عامل قصور الكلس الدموي hypocalcemic factor المتعدد البيبتيدات. وأوضح هيرش Hirsch وجوتير Gauthier ومنسون Munson^{٦٣}، أن عامل قصور الكلس الدموي موجود في الدرقية. واقترح وليامز^{٦٣}، أن السرطان اللبي ينشأ من الخلايا جنب الجريبية. وبين بيرس Pearse^{٤٩} بمفرده ثم مع بوسولاتي Bussolati^١، أن الخلايا جنب الجريبية تحتوي على الكالسيونين. إن تطوير مقايسة مناعية شعاعية للكالسيونين البشري^{١٢}، والتطوير اللاحق

للاختبارات الاستفزازية probocative tests، لم يجعل بالامكان تشخيص س د ل MTC مستتر سريرياً حسب، وإنما مكن أيضاً من تشخيص تنسج خلايا ك C cell hyperplasia أيضاً، وهو شكل واضح يسبق خباثة هذا الورم، في مرضى س د ل عائلي و/ أو مرضى أ ص م نوع ٢، أو متلازمة سيبل Sipple's syndrome.

الظواهر السريرية CLINICAL MANIFESTATIONS

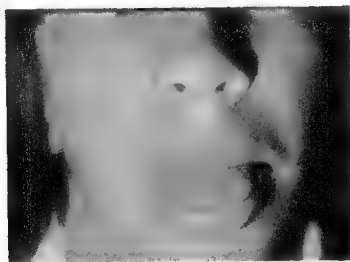
إن حوالي ٩٠% من السرطانات اللبية من النوع الفردي sporadic أو اللاعائلي. ويبدى مرضى هذه الأورام عادة، أعراضاً مثل مرضى الأورام الدرقية الأخرى^{٤٤}. ويوجد لدى ٢٥% منهم اعتلال عقدي ليمفاوي مجسوس سريرياً بسبب تقيلات من س د ل MTC. وقد تحدث إسهالات لبعض المرضى، خصوصاً أولئك المصابين بأورام أولية كبيرة، أو بمرض نقيلي. كما توجد متلازمة كوشينج Cushing's syndrome^{٤٥}. وقد يوجد عند مرضى السرطان اللبي مستويات مرتفعة من المواد الآتية في الدم*:

١. كالسيتونين calcitonin
٢. سيروتونين serotonin
٣. بروستاغلاندين ي ٢ وف ٢ prostaglandin E2 and F2
٤. هيستاميناز histaminase
٥. هيدروكسي إندول الخليك (5HIAA)
٦. الموجهة الكظرية القشرية (الكورتيكوتروفين) ACTH
٧. المستضد السرطاني الجنيني (CEA) carcinoembryogenic antigen
٨. محررة الكورتيكوتروفين (CRH) corticotrophin releasing hormone
٩. مادة ذات نشاط ينه البرولاكتين
a substance with prolactin stimulating activity
١٠. عامل غو عصبي nerve growth factor.

وتستعمل مستويات البكالسيتونين، والهستاميناز، والمستضد السرطاني الجنيني (م س ج CEA)، في مراقبة وجود وتطور سرطان الدرقية اللبي (س د ل)^{١١، ١٢، ١٣، ١٤}.

وينقسم مرضى السرطان اللبي المصحوب بأورام صماء متعددة (أص م MEN) إلى نوعين: أص م نوع 2a MEN، وأص م نوع 2b MEN type 2b. ويوجد عند مرضى أص م نوع 2أ، س د ل MTC، وورم القواتم pheochromocytoma (على الجانبين لدى ٧٠% من الحالات)، وفرط دريقي hyperparathyroidism. ويوجد لدى مرضى أص م نوع 2ب MEN type 2b، س د ل، وورم القواتم، بينما يندرج وجود الفرط الدريقي؛ وكثيراً ما تكون لهم سمحة خاصة مع شفتين غليظتين، وفك سفلي بارز، وأورام عصبية متعددة في الغشاء المخاطي، تشمل الجفنين والشفتين واللسان؛ ولهم أحياناً مظهر يشبه مارفان marfanoid habitus، وقدم خصاء pes cavus، وأعصاب قرنية ملببة.

medullated corneal nerves وأورام العقد العصبية ganglioneuromas في الجهاز الهضمي (الشكل ٤ - ١). ومن الممكن أيضاً، وجود ظواهر هذه الأورام سريراً، لدى مرضى أص م نوع 2ب، في الطفولة المبكرة، بينما لا تظهر دلائل هذه الأورام عند مرضى أص م نوع 2أ، إلا بعد البلوغ.



الشكل ٤ - ١

وجه بنت صغيرة مصابة بأص م MEN، نوع 2ب. لاحظ الخصائص الميئة، الشفتين الغليظتين والأنف المفلطح والعقيدات المتعددة في اللسان. (بيزن من د. فرانسيس س. جرينسبام).

ويجب أن يسأل كل مريض العقيدات الدرقية عن تاريخ فرط ضغط دموي، وصداع عرضي، وتعرق، وخفقان، وإسهال. فإذا وجد عرض واحد أو أكثر من هذه الأعراض، أو إذا وجد تاريخ وفاة بسبب فرط الضغط الدموي أو ورم القواتم لدى عائلة المريض، يجب عندئذ تقييم المريض لاحتمال وجود ورم القواتم لديه. فلقد سبق حدوث نوبة فرط ضغط دموي، عند بدء تخدير مريض ورم القواتم، الذين لم يهيئوا للعملية من قبل.

التقييم والتعهي قبل العملية

PREOPERATIVE EVALUATION AND SCREENING

تقييم الفحوصات المخبرية EVALUATION OF LABORATORY TESTS

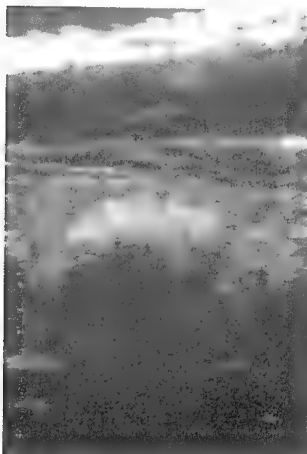
إن من المفيد في تشخيص مريض العقيدات الدرقية التي لا يعرف سببها، إجراء الآتي: صورة شعاعية للصدر بما فيها الرقبة وتفريسة يود مشع وتصوير الدرقية فوق الصوتي وخزعة إبرة دقيقة مع رشف خلوي^{١٣}، (الشكل ٤ - ٢). وهناك تكلسات داخل الدرقية لدى ٤٠٪ من مريض س د ل MTC، وتقع عادة على تماس جزأي الغدة الجانبي، الأعلى والأوسط، حيث توجد خلايا C cells بتركيز كبير^{٢٣} (الشكل ٤ - ٣). وتحدث أحياناً تكلسات مماثلة في الرواسب الثقيلة في العقد الليمفاوية والكبد أيضاً. وتوحي هذه الموجودات في صورة الرقبة بوجود س د ل^{٣٣}.

وذكر تاشيان Tashjian وزملاؤه^{٥٢} أن لدى جميع مريض س د ل تقريباً، مستويات مرتفعة من الكالسيوم في المصل. وتشير عينة الدم إذا كان فحص مستوى الكالسيوم مرتفعاً، إلى س د ل، وبذلك يمكن تشخيص أورام تبلغ من الصغرم واحداً^{٤٠}. كما يمكن أيضاً تشخيص المصابين بتنسج خلايا C cell hyperplasia، وهو كيان مريض يدل على مرحلة س د ل تسبق الحباثة، عندما يرتفع الكالسيوم الأساسي في البلازما، إلى مستويات فوق المدى العادي، استجابة إلى اختبار استغزاي، بواسطة الكالسيوم، أو البنتاجسترين، أو الايثانول^{٦٧}. ويتم كشف هؤلاء المرضى عادة، عند دراسة عائلات مصابة بسرطان الدرقية اللبي (س د ل)، أو أص م MEN المائليين. وفيما يلي التشخيص التفريقي للمرضى ذوي مستويات الكالسيوم المرتفعة:

أولاً : أورام خبيثة



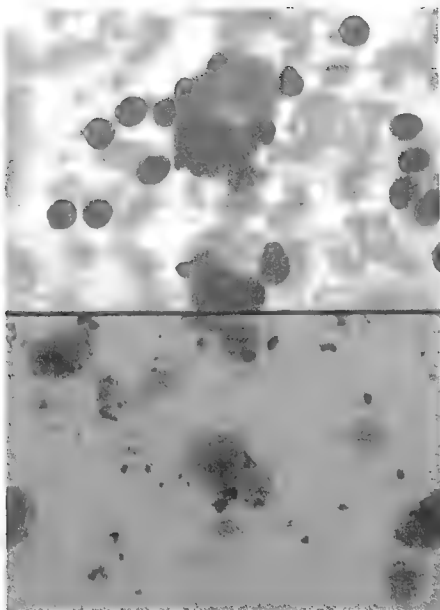
(أ)



(ب)

الشكل ٤ - ٢

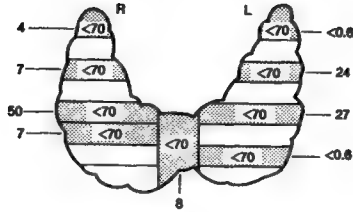
١- تفريسة يود مشع لسيدة عمرها ٣١ عاماً مصابة بعقيدة «باردة» في فص الغدة الدرقية الأيمن ناتجة عن سرطان درقي لبني. لاحظ موقع العقيدة على تماس ثلثي الدرقية الأعلى والأوسط حيث تتركز غالبية خلايا ك C cells عادة. ولاحظ أيضاً التكلس داخل العقيدة بـ صورة فوق صوتية لرجل عمره ٤٤ عاماً مصاب بسرطان درقي لبني. لاحظ التكلس - منطقة بيضاء كثيفة - في وسط فص الدرقية. (بإذن من د. فرانسيس جرينسليام).



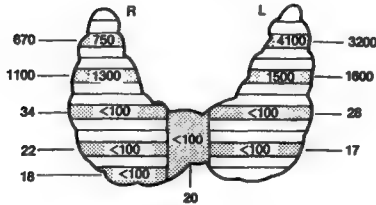
الشكل ٤ - ٢ (تقمة)

ج - عينات خلوية من مصاب بسرطان درقي لبي. لاحظ الحبيبات الحمراء المميزة داخل السيتوبلازم والنوى المستطيلة بعض الشيء والتموجة في شكلها.

الدرقية العادية



درقية مع سرطان لبني درقي



الشكل ٤ - ٣

محتوى الكالسيتونين في مقاطع من غدة درقية عند الانسان، وأخرى من مريض بتنسج خلايا ك C-cell hyperplasia. القيم داخل الغدة مغطاة بوحدات MRC ، ميكرووحدة/غم كما تحسده المقاييس المناعية الشعاعية. المناطق غير المظلة أرسلت للفحص النسيجي وتم صبغها بالكيمياء الخلوية المناعية immunocytochemical. وقد تم الحصول على نتائج مشابهة في ثلاث غدد درقية بشرية عادية أخرى.

From Wolfe, H.J., et al.: Reprinted, by permission of the
New England Journal of Medicine 298 : 437, 1973.

١. قصبية المنشأ bronchogenic ، خصوصاً الخلية الصغيرة والخلية الشفانية
٢,٣ oat cell

٢. أورام الثدي، والحنجرة، والبنكرياس، والبروستاتا
ثانياً : أورام الغدد الصماء، سرطاني carcinoid، ورم القواتم
pheochromocytoma، ورم الجاسترين gastrinoma

ثالثاً : حالات التهابات

١. التهاب البنكرياس الحاد

٢. التهاب المى الدقيق الموضعي regional enteritis

رابعاً : خلل وظيفي عضوي

١. مرض رئوي حاد أو مزمن

٢. هبوط كلوي

٣. هبوط مع تشمع في الكبد

خامساً: حالات التطور الطبيعي

١. حديثوا الولادة والاطفال

٢. الحمل

٣. الرضاعة

سادساً: حالات فرط الكلس الدموي، فرط دريقي متبذ ectopic (وليس فرطاً دريقياً
أولياً)، غرناوية sarcoidosis، انسمام فيتامين د.

سابعاً : الاصابات والحروق الشديدة

ثامناً : حالات مختلغة؛ فقر دم وبيل pernicious anemia، قصور دريقي كاذب
pseudohypoparathyroidism، و pyknodystosis.

إن أكثر الاختبارات الاستفزازية التي يشيع استعمالها للكشف عن تنسج خلايا
ك، أو عن س دل MTC، هو إعطاء البنتاجسترين (٥. ميكروغم / كغم / ٥ ثوان)، أو
الكالسيوم (جلوكونات الكالسيوم ٢ مغم / كغم / دقيقة واحدة)، أو تسريب
موحّد combined infusion من جلوكونات الكالسيوم يليه البنتاجسترين
مباشرة^{٦٠,٥٧}. وتجمع عينات الدم قبل إعطاء عاملي الاختبار، ثم بعده بدقيقة، ودقيقتين،
و ٣ و ٥ و ١٠ و ١٥ دقيقة. وتُعَدُّ مستويات الكالسيوم الأساسية، والمستفزة التي تزيد

عن ٢٤٠ بيكوجم / مل، غير عادية بالرغم من اختلاف المدى العادي باختلاف المقاييسات^{٦١}. ويبدو أن الاختبار الموحد الذي يستعمل كلا من الكالسيوم والبنجابسترين يشخص بدقة، عدداً من المرضى، أكبر مما يشخصه كل من الكالسيوم أو البنجابسترين على حدة. وفيما يلي مفرزات أخرى للكالسيونين:

- ١ - كالسيوم
- ٢ - بنجابسترين
- ٣ - إيثانول
- ٤ - بروستاغلاندين
- ٥ - جلو كاجون^{٦٢}
- ٦ - ثنائي بيوتيريل احادي فوسفات الادينوزين الحلقي^{*}
dibutyryl cyclic AMP
- ٧ - مغنيسيوم^{٦٣}

ولقد كشفت الاختبارات التي تستعمل هذه المواد، خصوصاً الكالسيوم والبنجابسترين، س دل قبل المرحلة السريرية، وتنسج خلايا ك، لدى مرضى بدون دلائل سريرية أو شعاعية على وجود س دل MTC. أما التأثيرات الجانبية لاستعمال البنجابسترين فهي احمرار الوجه، وألم شرموفي epigastric، وهو عادة طفيف ومؤقت في طبيعته (مدة تتراوح بين ٣٠ و ٤٥ ثانية).

وبالرغم من أن مستويات ومقادير الكالسيونين العادية، بعد إعطاء الكالسيوم أو البنجابسترين، تختلف باختلاف المختبرات، فإن الزيادة في مستوياته البلازمية، بعد التنبيه الاستفزازي، توحى بوجود س دل، أو تنسج خلايا ك، إذا كانت مستوياته أعلى من ١ نانوجم / مل. إن مستوى الكالسيونين المصلي، في الدم العائد من الدرقية، لدى مرضى س دل، أعلى من المستويات العادية بخمس مرات إلى عشر مرات، بينما لا يكون الكالسيونين في بلازما المرضى العاديين بعد الاختبار الاستفزازي أعلى من العادي^{٦٤،٦٥}. وهذا مهم، حيث يطرح حالة، يتميز بواسطتها مرضى س دل، أو مرضى س دل في المرحلة قبل الخباثة، عن الاشخاص العاديين. وقد أوضح ويلز Wells وزملاؤه^{٦٦} مؤخراً، أهمية القسطرة المتزامنة، لكل من وريد الدرقية السفلي، ووريد محيطي، في أثناء استعمال

الاختبار الاستفزازي . ولقد وجد لدى مريض واحد، مستوى عاد من الكالسيوم الأساسي والمستفنز في الدم المحيطي، بينما كان مستواه في عينة الوريد الدريقي مرتفعاً في أثناء الاختبار الإستفزازي؛ وكان لدى هذا المريض س د ل مجهري . ولقد وجدت مستويات عادية أو قليلة الارتفاع من الكالسيوم، في عينة الوريد الدريقي، بعد الاختبار الاستفزازي، عند المصابين بتنسج خلايا ك، أو سرطانات لبية مجهرية . كما وجد ويلز وزملاؤه مرضاً مجهرياً عند ١١ من ١٧ مريضاً (٥٥%) بعد استعمال الاختبارات الاستفزازية، وأخذ عينات متزامنة من وريد الدريقية . ومن المتوقع أن يكون تكهن prognosis هؤلاء المصابين بأورام مجهرية، أفضل مما هو متوقع بالنسبة للمرض العياني macroscopic disease .

ومن المعلومات المهمة الأخرى المتعلقة بقياس مستويات الكالسيوم في الدورة الدموية، عند معالجة مرضى س د ل، هي الحقيقة بأن الكالسيوم جزئياً متباين heterogenous^{٣، ٣٧}، وبأنه من الممكن أن تستمر مستويات الكالسيوم التي يمكن قياسها، بعد استئصال الدريقية الكامل لسرطان لبي، أو في حالات أخرى عند مرضى لا يوجد لديهم ورم متبقٍ^٤ . ومع هذا تتناسب مستويات الكالسيوم البلازمية بشكل جيد عادة، مع انتشار المرض الموضعي أو الثقلي للورم الموجود . وهذا صحيح أيضاً بالنسبة لمستضد السرطان الجنيني CEA؛ إلا أن مستويات الأخير لا ترتفع استجابة للكالسيوم أو البنتاجسترين^{٦٦} . ويستمر بعض المرضى بصحة جيدة، ولا يكون لديهم دلائل ورم سريرية، بالرغم من ارتفاع مستويات الكالسيوم في البلازما بعد العملية^{٤١}؛ ومع ذلك تنبئ الزيادة، أو الانخفاضات التلقائية عند مرضى س د ل، عن مسار عدواني . وتعزى الانخفاضات إلى عملية الالتمايز dedifferentiation في الخلية الخبيثة، التي تتحول بموجبها إلى خلية لا تستطيع صنع الكالسيوم . وقد تكون مستويات الكالسيوم الأساسية مرتفعة في المصل، عند بعض المرضى الذين لا يوجد لديهم دليل على سرطان لبي متبقٍ، ولكنها تنخفض تدريجياً بمرور الوقت؛ في حين أن مستويات الكالسيوم العادية، عند البعض الآخر، تستجيب باستمرار إلى مفرزات الكالسيوم، مما يوحي بوجود سرطان متبقٍ أكثر من غيابه^{٢٩، ٥١} . ولا يستجيب إلى مفرزات الكالسيوم معظم المرضى الذين لديهم مستويات أساسية مرتفعة من الكالسيوم، ناتجة عن حالات غير س د ل، ورغم ذلك فإن البعض منهم يستجيب^{١١، ١٥} .

إن معالجة سرطان الدرقية اللبي (س د ل) جراحياً، هي استئصال الدرقية الكامل، وتسليخ العقد المتصل من الجانب نفسه (تسليخ الرقبة الجذري المعدل (modified radical neck dissection)، مع استئصال كل العقد في وسط الرقبة أيضاً، بما في ذلك العقد الموجودة في الجزء الأعلى من المنصف العلوي superior mediastinum. ويوجد لدى ٥٠% من مرضى س د ل (من ٢٥% إلى ٧٥%)، ثقلات في العقد الموضعية وقت إجراء العملية الأولى*. وعملية استئصال الدرقية شبه الكامل مقبولة في حالات س د ل الفرادي، لأن الورم موجود في جانب واحد فقط. وقد لاحظ بلوك Block وزملاؤه^{٧، ٨}، ورسل Russel وزملاؤه^٩ وجود ورم على الجانبين عند ٢٠% إلى ٢٣% من الحالات الفرادية، وعند ٨٠% إلى ٩٠% من الحالات العائلية. ويجب على الجراح في أثناء العملية، البحث عن غدد درقية متضخمة بسبب تزامن وجود غدومات أو تنسج or hyperplasia adenomas دريقي. وإذا وجد لدى مريض س د ل فرادي، سرطان لبي في كلا فصي الدرقية إضافة إلى تنسج خلايا ك، يجب عندئذ الاشتباه بوجود مرض عائلي بقوة. ويصبح تقصي أفراد العائلة، في هذه الحالات، بواسطة الاختبارات الأساسية والاستفزازية أمراً إلزامياً.

ويجب إعادة تقييم مستويات الكالسيوم في البلازما، بعد استئصال الدرقية الكامل، إذ يمكن توقع نتيجة شافية، إذا كانت المستويات عادية أو منخفضة. وإذا كانت الاختبارات إيجابية عند مصاب بمرض في جهة واحدة من الدرقية، يجب عندئذ، إجراء تسليخ رقبة معدل في نفس الجهة، إذا لم يسبق إجراؤه. وإذا بقيت مستويات الكالسيوم مرتفعة و / أو ازدادت استجابتها إلى اختبار استفزازي، أو إذا كان لدى المريض إصابة في جانبي الدرقية، يجب عندها، إجراء تسليخ رقبة معدل في الجهة المقابلة من الرقبة، أو إجراء قسطرة لأوردة الرقبة والكبد في الوقت نفسه، لقياس الكالسيوم. فإذا وجدت عندهم مستويات مرتفعة في أوردة الرقبة، يوصى بإعادة استكشاف الرقبة وإجراء تسليخ معدل لها.

والسبب وراء طريقة المعالجة هذه، الجريئة أكثر مما يوصى به عادة لسرطاني الدرقية الحليمي أو الجريبي، هو أن نسبة البقاء بعد ١٠ سنوات، كانت ٦٧% عند الذين عولجوا

* انظر المراجع ٤، ١١، ١٩، ٢٢، ٢٥، ٢٣.

بتسليخ الرقبة الجذري، وهي أعلى من النسبة ٤٣٪ عند الذين لم يعالجوا بتسليخ الرقبة^{٤٦}. ومن الممكن تأجيل إعادة الجراحة إذا لم يكن هناك ارتفاع في مستويات الكالسيتونين في أوردة الرقبة. ويوصى بإجراء تفريسة درقية بيود ١٣١ للمرضى ذوي مستويات الكالسيتونين المرتفعة في البلازما، الذين لا يوجد عندهم دليل على الورم؛ إذ ستبين التفريسة ما إذا كان امتصاص الدرقية كاملاً. وأكثر المواقع إصابة بسرطان الدرقية اللبي (س دل)، بعد العقد الليمفاوية، هي: الرثتان والكبد والغدد الكظرية والعظام وأماكن متفرقة أخرى^{٦٥}.

ولا يزال الجدل قائماً بالنسبة لجدوى اليود المشع في معالجة مرضى س دل. فبالرغم من عدم وجود أي سبب يجعل أورام الخلايا جنب الجريبة، التي تنشأ من النسيج العصبي الظهاري neuroectodermal tissue، تقبض اليود المشع، فإن هناك أدلة تروى عن استجابة هذه الأورام لمثل هذا العلاج^{٣٢، ٤٣}. فلقد اختفت أعراض الاسهال، والنقيلات العظمية، عند بعض المرضى المعالجين باليود المشع، كما عاد الكالسيتونين المصلي إلى مستوياته العادية^{٤٧}. وهذه الاستجابة هي الاستثناء وليست القاعدة. ومع ذلك، فقد يكون اليود المشع جديراً بالاستعمال، لأنه لا يمكن الاعتماد على العلاجات الأخرى غير الجراحية، وتخفف تقليص حجم الرواسب الورمية الملطف debulking palliative الاسهال والأعراض الأخرى، خصوصاً إذا اقتصر معظمها على منطقة تشريحية واحدة، ولكن ذلك ليس شافياً على الإطلاق.

وقد ذكر شتاينر Steiner وجودمان Goodman وباورز Powers^{٤٩} عدم استجابة

س دل للعلاج بالأشعة الخارجية. وأوحى كتاب آخرون بأن العلاج بالأشعة الخارجية مفيد لبعض الشيء، على الأقل في بعض المرضى، بالرغم من أن س دل غير حساس نسبياً للأشعة^{٥٠، ٥٤}. وغالباً ما يجب استعمال هورمون درقي للمعالجة الكابتة، أو بالتأكيد للمعاوضة الكاملة (لكبت الموجهة الدرقية TSH)، بالرغم من أن هذه الأورام لا تمتلك مستقبلات للموجهة الدرقية^{٢٧}. وهناك تقارير تروى عن ضمور هذه الأورام عندما عولج المرضى بهورمون الدرقية^{٢١، ٦٥}. وتحتوي الغدد الدرقية ذات الفطر التنسجي hyperplastic، على مزيد من الخلايا جنب الجريبة والكالسيتونين أكثر من الغدد الدرقية

العادية، مما يوحي بأن للموجهة الدرقية، كما هو الحال بالنسبة لعوز اليود، تأثيراً محتملاً، بصورة غير مباشرة على الأقل^{١٤، ١٧}.

والتقارير عن استعمال الأدوية الكيماوية كعلاج مفيد، نادرة في مرضى س د ل. وقد ذكر جوتليب Gottlieb وهيل Hill^{٢٨}، استجابة ثلاثة مرضى س د ل من خمسة، للمعالجة بهيدروكلوريد دوكلوروبسين doxorubicin hydrochloride، ولاحظ حسين وزملاؤه^{٣٦}، ضموراً في الورم وانخفاضاً في مستويات كالسيتونين البلازما، عند مريض من ثلاثة عولجوا بهذه الطريقة. ومن ناحية أخرى لاحظ بيلين Baylin وويلز Wells^٢، ضموراً جزئياً عند مريض واحد من بين سبعة عولجوا بالدواء نفسه. وذكر الباحثون الآخرون عن أدوية كيماوية أخرى استعملت في المعالجة، وكانت غير مفيدة، وهي سيتوكسان cytoxan، وميثوتركسات methotrexate، وفلورويوراسيل fluorouracil، وثنائي كلوريد ثنائي أمونيوم البلاتين platinum diamminodichloride وفلورويوراسيل، وستريبتوزوسين Streptozocin. وقد أوصي باستعمال جوزة الطيب nutmeg بجرعة ٩ ملاعق صغيرة يومياً، في معالجة الاسهال عند مرضى س د ل، وكان ذلك بدون تأثير. ومن ناحية أخرى نشر تقرير عن أعراض انسداد جوزة الطيب وهي: جفاف في العينين والقم، وغباشة في الرؤية، وهلوسة وشعور بالكآبة، والوفاة؛ لذلك يجب استعماله بحذر^{٥٥}.

التكهن PROGNOSIS

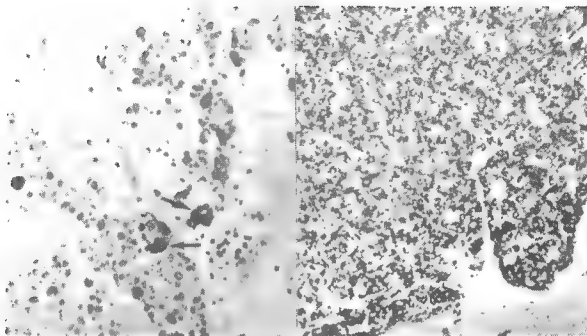
تتراوح نسبة البقاء الإجمالية، بعد ٥ سنوات، لدى مرضى س د ل بين ٢٥٪ و ٧٥٪، بمعدل ٥٠٪^{٢٦، ٢٦، ٦٧}. ويمكن التنبؤ بالبقاء، اعتماداً على امتداد الورم وقت المعالجة الأولية. وهكذا ذكر ويلز وزملاؤه^{٦١}، أن جميع المصابين بفرط تنسج خلايا ك، أو مرضى س د ل مجهري فقط، بقوا أحراراً من المرض سريرياً ومن الناحية الكيماوية الحيوية. أما نسبة حدوث ورم متبق فكانت ١٧٪ بعد ٣ - ٥ سنوات، عند المرضى الذين لم تكن لديهم أدلة سريرية على وجود س د ل، بل ارتفعت مستويات الكالسيتونين الأساسية العادية عندهم إلى مدى عال، بعد الاختبارات الاستفزازية^{٦١}. ويزداد التكهن سوءاً عند المرضى الذين لم تكن لديهم أدلة سريرية على وجود س د ل، ولكن مستويات الكالسيتونين الأساسية في البلازما كانت مرتفعة عندهم؛ وأيضاً عند المصابين بـ س د ل

سريري واضح، الذين لديهم مستويات أساسية مرتفعة من الكالسيونين. ومن العوامل الأخرى إضافة إلى امتداد رقة المرض، التي تؤثر في التكهن، الحقيقة بأن مرضى أ ص م نوع ٢ MEN type 2a، المصابين بـ س د ل راجع أو متبق recurrent or residual، يعيشون مدة أطول (حوالي ٦ سنوات) من مرضى أ ص م نوع ٢ ذوي مرحلة متماثلة (حوالي سنتان). وتنبئ الفترة الكامنة بين المعالجة الأولية والرجعة، عن تكهن أفضل، كلما كانت أطول، (مثلاً: إذا كانت الفترة الكامنة ١٠ سنوات، كان البقاء ٩ سنوات) ٣٣. وتكهن المرضى الأكبر سناً المصابين بمرض أكثر امتداداً، أسوأ كما هو متوقع. ويكون البقاء بعد ٥ سنوات، إذا وجدت نقيلات سرطانية في العقد الليمفاوية، ٥٠٪، بينما يكون ٨٥٪ إذا كانت العقد سلبية. وفيما يلي العوامل التي تؤثر في التكهن:

تکهن موات favorable تکهن سيء unfavorable

آفة مستترة occult lesion	آفة كبيرة
ورم يمكن استئصاله	ورم لا يمكن استئصاله
سن المرض المبكرة	سن المرض المتقدمة
عقد سلبية	عقد إيجابية
عائلي، أو أ ص م، نوع ٢	فرادي، أو أ ص م، نوع ٢ ب
التوزيع المتجانس لخلايا ك	التوزيع المتباين لخلايا ك
غياب النقيلات	وجود نقيلات بعيدة

وقد نشر ليبمان Lippman وزملاؤه^{٣٨}، مؤخراً عن مرضى س د ل، لديهم أورام ذات نمط اصطباغي مناعي متباين للكالسيونين a heterogenous immuno-staining pattern for CT، ولها عدوانية أشد بكثير، مما يوجد لدى مرضى متماثلتي المرحلة، ومصابين بأورام لبية، ذات نمط اصطباغي أكثر تجانساً. ويبدو أن هذا صحيح بالنسبة لكل من الورم داخل الدرقية، وبالنسبة للآفات النقيلية. وقد أوضحت دراساتهم بأنه من الممكن أن يعكس نمط اصطباغ الكالسيونين، المسارات المختلفة لمرضى س د ل، وبأن نمط الاصطباغ والمسار المرضي يمكن أن يختلفا كثيراً في العائلة الواحدة أيضاً. وكان كل مرضاهم الأحد عشر المصابين بأورام لبية، اصطباغ الكالسيونين فيها شديد ومتجانس، بصحة جيدة بعد فترة متابعة امتدت من ٦ أشهر إلى ١٦



(ب)

(أ)

الشكل ٤ - ٤

صورة مجهرية لدراستين بالكيمياء الخلوية المناعية (يبدو الكالسيونين كصبغة سيتوبلازمية قاتمة) من أ - مريض عنده اصطبغ كالسيونين متجانس، ب - مريض مصاب بمرض ثقيلي في الكبد واصطبغ الكالسيونين عنده متباين ومتناثر (السهمين).

From Lippman S.M, et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab.

54:233, 1982, The Williams and Wilkins Co.

سنة (الشكل ٤ - ٤ أ). و بالمقابل توفي ٥ من ٦ مصابين بأورام اصطبغ الكالسيونين فيها بؤري أو متفرق، خلال ٦ أشهر إلى ٥ سنوات. وكان المريض السادس مصاباً بتقيلات في الكبد، وكان مستوى الكالسيونين البلازمي المستفز عنده مرتفعاً (الشكل ٤ - ٤ ب). إن هذه المعلومات تساعد الجراح والمعالج السريري في اختيار المعالجة المناسبة لهؤلاء المرضى إذا تأيدت هذه التقارير بدراسات أخرى.

ملخص SUMMARY

إذا أريد وضع هذه المعلومات في مكانها المناسب، يجب الانتباه إلى أن المريض الذي لديه تاريخ سرطان درقي لمي (س د ل) عائلي، أو إلى أن المصاب بعقيدات درقية في جانبي الدرقية، خصوصاً إذا كانت متكلسة وتقع بين الجزأين الأوسط والأعلى للفصين

الجانبيين، يحتمل أن يكون مصاباً بـ س د ل. ويجب تقييم المرضى الآخرين الذين لديهم مستويات مرتفعة من الكالسيتونين، بدقة، بواسطة الاختبارات الاستفزازية؛ والمستوى الناتج عن الكالسيوم والبتاجسترين مجتمعين، أفضل اختبار على الأغلب، لأن النتائج السلبية الخاطئة نادرة^{٤٠}. ومن الضروري في بعض الأحيان إجراء قسرة انتقائية selective catheterisation لوريد الدرقية السفلي، ووريد محيطي، في آن واحد، في أثناء إجراء الاختبارات الاستفزازية، لتحديد مصدر الكالسيتونين، ووضع التشخيص بشكل حاسم^{٦١}.

وبالرغم من إمكانية قياس مستويات الكالسيتونين عند مرضى لا يوجد لديهم س د ل متبق، بعد استئصال الدرقية الكامل، فإن المستويات المرتفعة توحى بوجود ورم متبق. ويوصى بإجراء تسليخ العقد node dissection، من الرقبة إذا لم يسبق إجراؤه، إضافة إلى استئصال كل العقد في وسط الرقبة بين الرغامى (القصة الهوائية) والغمدنين السباتين carotid sheaths، لأن العقد الموضعية مصابة لدى ٢٥% إلى ٧٥% من المرضى وقت استئصال الدرقية الكامل^{٤، ١١، ١٩، ٣٣}. وقد ذكر ميلفين Melvin وميللر Miller وتاشيان Tashjian^{٤٠}، إصابة العقد الليمفاوية في الرقبة لدى حوالي ٥٠% من المرضى، حتى إذا كانت أحجام الأورام الأولية مليمترًا واحدًا، أو أقل من ذلك.

إن استقصاء أفراد عائلة مريض بـ س د ل أمر الزامي. فإذا كان مستطاعاً تشخيص هؤلاء المرضى عندما يكون الورم مجهرياً، أو عندما يكون لديهم فرط تنسج خلايا C cell hyperplasia، يكون استئصال الدرقية شافياً في ذلك الوقت. ويجب في أثناء العملية الجراحية، فحص الغدد الدرقية بدقة ووضع علامات عليها، حتى يمكن تحديدها بسهولة إذا نشأ عندهم فرط دريقي hyperparathyroidism في المستقبل.



- Baylin, S.B.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, *Surg. Clin. North Am.* 54:309-323, 1974.
- Baylin, S.B., and Wells, S.A.: Management of hereditary medullary thyroid carcinoma, *Clin. Endocrinol. Metab.* 10:367-378, 1981.
- Becker, K.L., et al.: Calcitonin heterogeneity in lung cancer and medullary thyroid cancer, *Acta Endocrinol.* 88:89-99, 1978.
- Becker, K.L., et al.: The surgical implications of hypercalcitonemia, *Surg. Gynecol. Obstet.* 154:897-908, 1982.
- Bell, N.H.: Effects of glucagon, dibutyl cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, and theophylline on calcitonin secretion in vitro, *J. Clin. Invest.* 49:1368-1373, 1970.
- Birge, S.J., and Avioli, L.V.: Glucagon-induced hypocalcemia in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20:213-218, 1969.
- Block, M.A., et al.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, *Ann. Surg.* 166:403-412, 1967.
- Block, M.A., et al.: Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma, *Arch. Surg.* 115:142-148, 1980.
- Bussoletti, G., and Pearce, A.G.E.: Immunofluorescent localization of calcitonin in the "C" cells of the pig and dog thyroid, *J. Endocrinol.* 37:205-208, 1967.
- Care, A.D., Bell, N.H., and Bates, R.F.L.: The effects of hypermagnesemia on calcitonin secretion in vivo, *J. Endocrinol.* 51:381-386, 1971.
- Chong, G.C., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, *Cancer* 35:695-704, 1975.
- Clark, M.B., et al.: A radioimmunoassay for human calcitonin M, *Lancet* 2:74-77, 1969.
- Clark, O.H.: Thyroid nodules and thyroid cancer: surgical aspects, *West. J. Med.* 133:1-8, 1980.
- Clark, O.H., et al.: Hypercalcemia and hypergastrinemia in iodine-deficient rats, *Surgery* 83:626-632, 1978.
- Coombes, R.C., et al.: Plasma immunoreactive calcitonin in patients with non-thyroid tumors, *Lancet* 1:1080-1083, 1974.
- Copp, D.H., et al.: Evidence for calcitonin: a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium, *Endocrinology* 70:638-649, 1962.
- Corwin, T.R.: Medullary carcinoma of the thyroid, *Surg. Gynecol. Obstet.* 138:453-458, 1974.
- DeCoursey, J.L., and DeCoursey, C.B.: Pheochromocytoma and the general practitioner, Cincinnati, 1952, Barclay Newman, p. 90.
- Deftos, L.J., et al.: Simultaneous ectopic production of parathyroid hormone and calcitonin, *Metabolism* 25:543-550, 1976.
- DeLellis, R.A., et al.: Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma, *Am. J. Pathol.* 70:567-594, 1978.
- Didolkar, M.S., and Moore, G.E.: Hormone-dependent medullary carcinoma of the thyroid, *Ann. J. Surg.* 128:100-103, 1974.
- Dunn, E.L., Nishiyama, R.H., and Thompson, N.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, *Surgery* 73:848-858, 1973.
- Editorial: Radiological aspects of familial medullary carcinoma of the thyroid, *Br. Med. J.* 17:569-570, 1974.
- Fawell, W.N., and Thompson, G.: Nutmeg for diarrhea of medullary carcinoma of thyroid, *N. Engl. J. Med.* 289:108-109, 1973.
- Fletcher, J.R.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland, *Arch. Surg.* 100:257-262, 1970.
- Gordon, P.R., Huvos, A.G., and Strong, E.W.: Medullary carcinoma of the thyroid gland, *Cancer* 31:915-924, 1973.
- Goretzki, P.E., et al.: TSH binding and adenylate cyclase responsiveness in target and non-target tissue, *Ann. Endocrinol. Abst.* 141, 1981.
- Gottlieb, J.A., and Hill, C.S.: Chemotherapy of thyroid cancer with Adriamycin, *N. Engl. J. Med.* 290:183-197, 1974.
- Graze, K., et al.: Natural history of familial medullary thyroid carcinoma: effect of a program for early diagnosis, *N. Engl. J. Med.* 299:980-985, 1978.
- Greenfield, L.D., et al.: The role of radiation therapy in the treatment of medullary thyroid carcinoma, *Contemp. Surg.* 18:59-72, 1981.
- Hazard, J.B., Hawke, W.A., and Crile, G., Jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity, *J. Clin. Endocrinol.* 10:152-161, 1950.
- Hellman, D.E., et al.: Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:451-455, 1979.
- Hill, C.S., Jr., et al.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland, *Medicine* 58:141-171, 1973.
- Hirsch, P.F., Gauthier, G.F., and Munson, P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats, *Endocrinology* 73:244-252, 1963.
- Horn, R.C., Jr.: Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant and report of seven cases, *Cancer* 4:697-707, 1951.
- Husain, M., et al.: Failure of medullary carcinoma of the thyroid to respond to doxorubicin therapy, *Horm. Res.* 9:22-25, 1978.
- Lee, J.C., Parthemore, J.G., and Deftos, L.J.: Immunohistochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:528-533, 1977.
- Lippman, S.M., et al.: The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa, di-carboxylase, and histaminase, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54:233-240, 1982.

39. Manning, P.C., Jr., et al.: Pheochromocytoma, hyperparathyroidism, and thyroid carcinoma occurring coincidentally: report of a case, *N. Engl. J. Med.* 266:68-72, 1963.
40. Melvin, K.E.W., Miller, H.H., and Tishjian, A.H., Jr.: Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay, *N. Engl. J. Med.* 285:1115-1120, 1971.
41. Normann, T., et al.: Medullary carcinoma of the thyroid in Norway: clinical course and endocrinological aspects, *Acta Endocrinol.* 83:71-85, 1976.
42. Pearse, A.C.E.: The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)* 164:478-487, 1966.
43. Rasmussen, B., and Hansen, H.S.: Treatment of medullary carcinoma of the thyroid, *Acta Radiol. Oncol.* 18:521-534, 1979.
44. Roos, B.A., et al.: Calcitonin secretion by monolayer cultures of human C cells derived from medullary thyroid carcinoma, *Endocrinology* 97:39-45, 1975.
45. Rossi, R.L., et al.: Nonfamilial medullary thyroid carcinoma, *Am. J. Surg.* 139:554-560, 1980.
46. Russell, C.F., et al.: The surgical management of medullary thyroid carcinoma, *Ann. Surg.* 197:42-48, 1983.
47. Schimke, R.N., and Hartmann, W.H.: Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a distinct genetic entity, *Ann. Intern. Med.* 63:1027-1039, 1965.
48. Sipple, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland, *Am. J. Med.* 31:163-166, 1961.
49. Steiner, A.L., Goodman, A.D., and Powers, S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasm, type 2, *Medicine* 47:371-409, 1968.
50. Steinfeld, A.D.: The role of radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid, *Radiology* 183:745-746, 1977.
51. Stephanas, A.V., et al.: Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement, *Cancer* 43:825-837, 1979.
52. Tishjian, A.H., Jr., et al.: Immunoassay of human calcitonin: clinical measurement, relation to serum calcium, and studies in patients with medullary carcinoma, *N. Engl. J. Med.* 283:890-895, 1970.
53. Telefsky-Berg, M.: Diagnostic studies in medullary carcinoma of the thyroid, *Acta Med. Scand. [Suppl.]* 507:1-60, 1977.
54. Tubiana, M.: External radiotherapy and radiiodine in the treatment of thyroid cancer, *World J. Surg.* 5:775-84, 1981.
55. Venables, G.S., Evered, D., and Hall, R.: Nutmeg poisoning, *Br. Med. J.* 1:96, 1976.
56. Wahner, H.W., Cuello, C., and Aljure, F.: Hormone-induced regression of medullary (solid) thyroid carcinoma, *Am. J. Med.* 45:789-794, 1968.
57. Wells, S.A., Jr., Cooper, C.W., and Ontjes, D.A.: Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma: an effect apparently not mediated by gastrin, *Metabolism* 24:1215-1219, 1975.
58. Wells, S.A., Jr., and Norton, J.A.: Medullary carcinoma of the thyroid and multiple endocrine neoplasia II syndromes. In Friess, S.R., and Hollinger, R.E., editors: *Surgical endocrinology clinical syndromes*, Philadelphia, 1978, J.B. Lippincott Co. pp. 287-301.
59. Wells, S.A., Jr., et al.: The early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasms, type II, *Ann. Surg.* 182:362-370, 1975.
60. Wells, S.A., Jr., et al.: Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland, *Ann. Surg.* 188:139-141, 1978.
61. Wells, S.A., Jr., et al.: Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma, *Ann. Surg.* 196:505-511, 1982.
62. Williams, E.D.: A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma, *J. Clin. Pathol.* 18:288-292, 1965.
63. Williams, E.D.: Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid, *J. Clin. Pathol.* 19:114-118, 1966.
64. Williams, E.D.: Medullary carcinoma of the thyroid. In DeGroot, L.J., et al., editors: *Endocrinology*, New York, 1979, Vol. 2, Grune & Stratton, pp. 777-792.
65. Williams, E.D., Brown, C.L., and Domsch, I.: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid, *J. Clin. Pathol.* 19:103-113, 1966.
66. Wolfe, H.J., and DeLellis, R.A.: Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia, *Clin. Endocrinol. Metab.* 10:351-365, 1981.
67. Wolfe, H.J., et al.: C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma, *N. Engl. J. Med.* 289:437-442, 1973.
68. Woolner, L.B., et al.: Classification and prognosis of thyroid carcinoma, *Am. J. Surg.* 102:354-387, 1961.



الْبَابُ الْخَامِسُ

الْفَرْطُ الدَّقِيقُ

HYPERTHYROIDISM

الفَرْط الدَرْقِيّ HYPERTHYROIDISM

إنَّ الطرق المستعملة حالياً في معالجة المفرطين درقياً هي ، أدوية مضادة الدرقية واليود المشع أو الجراحة . ولكل طريقة فوائدها وعيوبها ومضاعفاتها، وبما أنَّ سبب فرط الدرقية لا يزال مجهولاً، تبقى كل العلاجات تجريبية . وتشمل معالجة فرط الدرقية المثلث :

- ١ - السيطرة السريعة على المرض .

- ٢ - نسبة مراضة ووفاة متدنية .

- ٣ - العودة إلى الحالة السوية درقياً .

- ٤ - تكاليف معقولة .

ولا تفي أي معالجة بكل هذه الأغراض . ويبدو أن انتقاء الأسلوب العلاجي المناسب للمريض يوفر أفضل طريقة لمعالجته . مثال ذلك، أنَّ أدوية مضادة الدرقية قلَّما تشفي مرضى الدراقات التي ترن أكثر من ١٠٠غم، أو مرضى الدراقات الكبيرة التي يفشل حجمها في الضمور استجابة إلى أدوية مضادة الدرقية . فمعالجة مثل هؤلاء المرضى بأدوية مضادة الدرقية ليست عملية . كما يجب عدم استعمال اليود المشع، عن طيب خاطر، في معالجة سيدة مفرطة درقياً في أثناء الحمل، ويجب ألا يوصى باستئصال الدرقية دون الكامل، لمعالجة دراق منتشر صغير، لدى مريض مسن، عانى مؤخراً من احتشاء عضلة القلب myocardial infarction .

الأسباب والعوامل الإِمرَاضية CAUSES AND PATHOGENIC FACTORS

ينتج فرط الدرقية عن ارتفاع مستوى الهورمون الدرقي في مجرى الدم . وأكثر الأسباب الشائعة هي، الدراق السمي المنتشر (مرض جريفز Graves' disease) ، والغدومات السمية toxic adenomas ، أو الدراق السمي متعدد العقيدات (مرض بلامر Plummer's disease) . ومن الأسباب الأخرى النادرة، أورام الأرومة الغازية trophoblastic tumours (الحمل العنقودي، وسرطان المشيمة choriocarcinoma ، وسرطانات معينة في الخصية)، التي تفرز موجهة قند بشرية human chorionic gonadotropin لها خصائص الموجهة الدرقية TSH^{١٨} ، وأورام

نخامية تفرز الموجهة الدرقية، والتهاب الدرقية (تحت الحاد، والحاد، أو الصامت)، والسمية الدرقية المفتعلة *factitious thyrotoxicosis*، والنقليات الفعالة *functioning metastases* من سرطانات الدرقية، وشرطاً المبايض *struma ovarii*.*
ويسبب بعض حالات الفرط الدرقي، استهلاك الهورمون الدرقي العالي، وزيادة تحرير هورمون الدرقية من الغدة نتيجة إيدائها (التهاب الدرقية تحت الحاد أو الحاد) أو بعد العلاج باليود المشع.

وبالرغم من أنّ منشأ مرض جريفز لا يزال غامضاً، فإن الأدلة الحالية توحي بأنه اضطراب مناعي ذاتي ناتج عن جلوبيولينات مناعية منبهة *stimulating immunoglobulins*، تتكوّن استجابة لمستضد *antigen* من الدرقية^{٢٠١٨}. ويبدو أنّ جلوبيولينات المناعة هذه، ذات النسائل المتعددة *polyclonal*، تتجه إلى مستقبلات الموجهة الدرقية *TSH*، التي يمكن كشفها بمقاييسات مستقبلات شعاعية *radioreceptor assays* خاصة^{٨٠٢٣}. وقد يتسبب مرض جريفز أيضاً عن خلل في الرقابة المناعية *immune surveillance*^{٢٠٢٠٨٩}.

وتوجد جلوبيولينات مناعية منبهة للدرقية (ج م د) *thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI)*، لدى معظم المصابين بمرض جريفز الفعال، وتعتبر ج م د، وليس منه الدرقية طويل المفعول (م د ط م) *long standing thyroid stimulator (LATS)*، سبب مرض جريفز على الأغلب، لأن لدى ٦٠٪ فقط من مرضى جريفز م د ط م *LATS*. وقد ذكر أدامز وكينيدي^٢ أنّ جلوبيولينات مناعية تشبه م د ط م *LATS* كثيراً، من مصل لا يحتوي على الأخير، تنبه درقية الانسان، ولا تنبه درقية الفأر، عندما استعملت مقاييس ماركيزي *McKenzie assay*. وقد تبين أنّ وافي م د ط م *LATS protector* هذا، خاص بدرقية الانسان، وأنه موجود لدى المصابين بمرض جريفز. إلا أنّ ج م د *TSI*، أكثر حساسية وخصوصية، وتنسجم بشكل أفضل مع نشاط الفرط الدرقي. وهكذا ذكرت التقارير أنّ ج م د *TSI* انخفضت إلى المستويات العادية، عند حوالي ٥٠٪ من المرضى المعالجين بأدوية مضادة الدرقية، أو باليود المشع، وعند ٨٣٪ بعد استئصال الدرقية دون الكامل

* انظر المراجع ٩٧، ٦٥، ١١٠، ١١٩، ١٦٠، ٢٠٠، ٢١٧.

بنجاح^{١٩}. وليس معروفاً، في هذا الوقت، سبب ارتفاع ج م م د TSI عند المصابين بمرض جريفز الفعال، إلا أنه تبين من الدراسات العائلية، أن هناك علاقة بين مرض جريفز، وجهاز مستضد الخلية البيضاء البشرية (HLA) human leukocyte antigen system ، وأكثر المرضى استعداداً للإصابة بالمرض، هم الذين يمتلكون مستضد خلية بيضاء معيناً (HLA antigen DW3)^{١٣٤،٥٠}.

وكان يعتقد في وقت من الأوقات، أن فرط الدرقية ينتج عن زيادة تنبيه الجهاز الودي sympathetic system ، عند بعض المرضى. إلا أن استئصال الودي في الرقبة، واستئصال الكظرية adrenalectomy ، أو نزع أعصابها، فشلت في تخفيف الأعراض السمية عند هؤلاء المرضى^{١٣٤،٩٠،٢٩}. وفي الحقيقة، لا تستطيع زيادة الكاتيكولامينات، إحداث ظواهر مرض جريفز غير الدرقية، مثل جحوظ العينين، والوذمة المخاطية أمام الساق pretibial myxedema ، بالرغم من أن أعراضاً عديدة لزيادة هورمون الدرقية يمكن إحصائها، بكايح بيتا B blocker ، البروبرانولول.

ولاحدى النظريات الأخرى المتعلقة بسبب الفرط الدرقي، هي أنه ينتج عن شذوذ في الجهاز الوطائي النخامي التجاوي hypothalamic-pituitary feedback system. إلا أن ما يعرف الآن، هو أن مستويات الموجة الدرقية TSH منخفضة (مكبوتة)، لدى المصابين بفرط الدرقية، كما أن استجابة الموجة الدرقية إلى محررة التيروتروين TRH مكبوتة، وأن استئصال النخامية فشل في تصحيح كل من الفرط الدرقي والاعتلال العيني لمرض جريفز.

الظواهر السريرية للفرط الدرقي (الجدول ٥ - ١)

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPERTHYROIDISM

يحتمل أن تكون الظواهر السريرية لفرط الدرقية طفيفة أو شديدة، وهي تنزع مثل باقي الاضطرابات الصماء، نحو فترات من السورات والهدئات exacerbations and remissions. ولا يشكو بعض المصابين بمرض جريفز من تأثيرات ارتفاع مستويات هورمون الدرقية حسب، وإنما يشكون أيضاً من ظواهر مرضية غير درقية، مثل جحوظ العينين، ووذمة مخاطية أمام الساق pretibial myxedema ، وتعجر الأصابع الدرقي thyroid acropachy ، (الشكل ٥ - ١، أ إلى هـ).

الجدول ٥ - ١

نسبة الأعراض والعلامات في السمية الدرقية لدى ٢٤٧ مريض*

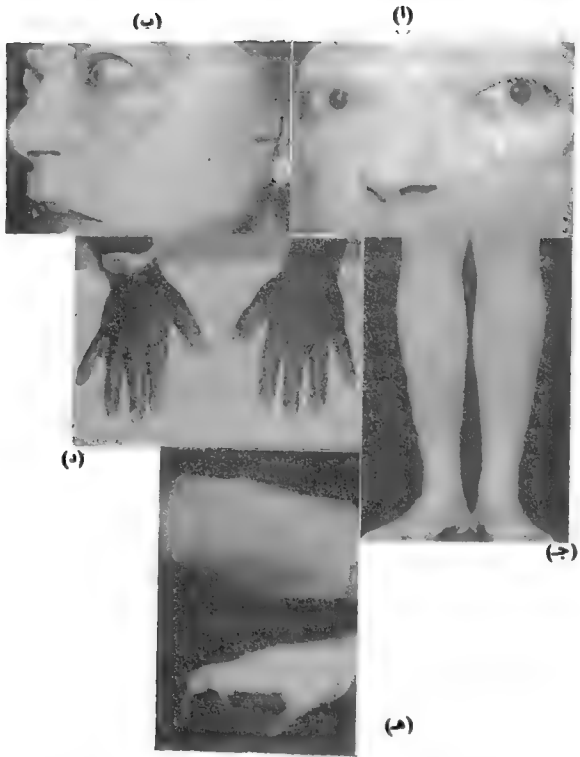
الأعراض	X	العلامات	Z
العصبية	٩١	دراق	١٠٠
فرط التعرق	٩١	تسرع القلب	١٠٠
قلة تحمل الحرارة	٨٩	تغيرات جلدية	٩٧
الخفقان	٨٩	رعاش (رعدة)	٩٧
التعب	٨٨	لفظ bruit درقي	٧٧
نقصان الوزن	٨٨	علامات عينية	٧١
تسرع القلب	٨٢	مرض قلبي درقي	١٥
ضيق التنفس	٧٥	رجفان أنيبي	١٠
الضعف العام	٧٠	تضخم الطحال	١٠
زيادة الشهية	٦٥	تثدي الذكورة	١٠
شكاوى عينية	٥٤	حمامى راحي	٨
تورم الساقين	٣٥	palmar erythema	
زيادة مرات التبرز	٣٣		
إسهال	٢٣		
عدم تغير الوزن	١٣		
فقدان الشهية	٩		
زيادة الوزن	٢		

* من Williams, R.H.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 6;1-12, 1946

وأكثر الأعراض الشائعة هي : العصبية الزائدة، وقلة تحمل الحرارة، والتعرق الزائد، ونقصان الوزن. وأكثر العلامات البدنية شيوعاً هي الدراق، وتسارع القلب، والتغيرات الجلدية، والرعشة. وقد توجد لدى بعض المرضى، خصوصاً المسنين منهم، بضعة أعراض تقليدية، أو لا توجد لديهم أية أعراض (فرط درقي خامل) (١٩٣، ٩١، ٣١).

الجلد والأطراف Skin and extremities

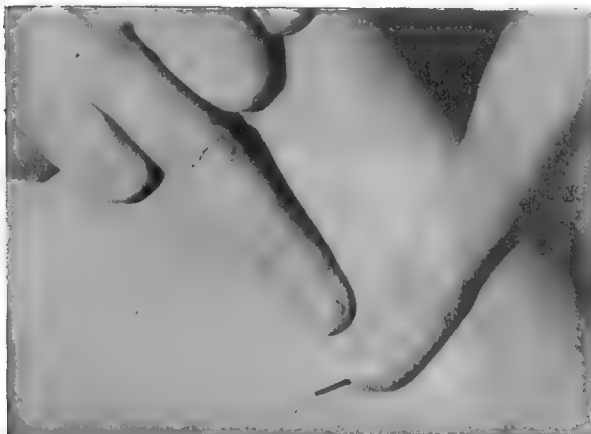
إنَّ الجلد في مرض فرط الدرقية حار ورطب، بصورة نموذجية، مع ملمس ناعم رقيق كالحرير. وتحدث في بعض الأحيان عند المريض وذمة مخاطية أمام الساق، وتمتاز بجلد قاس، سميك، متوخم edematous على الوجه الأمامي لأسفل الساق. ويوجد لدى بعض المرضى أحياناً، حكة وشرى urticaria، وحامى (طفح) في الراحة



الشكل ٥ - ١

أ. ب. - اعتلال عيني مرتشح شديد مع وذمة حول الحجاج ووذمة الملتحمة. ج. - وذمة مخاطية أمام الساق ترى فيها الأفات المميزة التي تشبه النقوش على سطح الساق والأفات غير المميزة التي تشبه الأورام على القدم. د. - تعجر الأصابع البرقي مع انتفاخ الأنسجة الرخوة في أقاصي الأصابع. هـ. - يرى في الصورة الشعاعية تَكَوِين عَظْم جَدِيد تَحْتَ السَّحَاقِ (بَيَّانٌ مِنْ د. فَرَانْسِيْس س. جَرِينْسِيَام).

palmar erythema^{١١٩}. ويمكن أن يحدث عند بعض المرضى، خصوصاً السود منهم، زيادة في انصبغ الجلد مما يجعله داكناً أكثر^{١٢٠}. كما يوجد في بعض الأحيان، تخططات طولية في الأظافر، مع سطح منبسط، وانفصال في طرف الظفر القاصي من فرائشه (انفكاك ظفري onycholysis أو أظافر بلامر Plummer's nails^{١٢١}) (الشكل ٥ - ٢). وقد يشكو المرضى من صعوبة الاحتفاظ بنظافة أظافرهم. وتنصرف تغيرات الجلد والأطراف هذه عادة، عندما يعالج القوط الدرقي بنجاح. ويحدث لدى النذرة من المرضى تعجر clubbing في أصابع اليدين والقدمين (تعجر الأصابع الدرقي thyroid acropathy)، وذلك بسبب تكوين عظم جديد^{١٢٢} (الشكل ٥ - ١، ج وه).



الشكل ٥ - ٢

مثال متقدم للانفكاك الظفري (أظافر بلامر). وهذه العملية أوضح ما تكون في الأصبع الرابع من كل يد. ينحو الطرف الحر من الأظافر إلى الانفصال عن فرائش الظفر وينتج عن ذلك عدم انتظام مكان التحام الظفر مع فرائشه. (بإذن من د. فرانسيس س. جرينسبام).

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

إن أكثر الظواهر القلبية الوعائية تكراراً في فرط الدرقية، هي الخفقان، وتسارع القلب، وعسر التنفس. ويحدث الرجفان الليفي الأذيني (AF) auricular fibrillation عند حوالي ١٠٪ - ٢٠٪ من المرضى، ويشيع كثيراً بعد سن الأربعين^{١١٥،١١٦}. ويحدث لدى بعض المرضى هبوط (قصور) قلب احتقاني، أو ذبحة صدرية^{١١٧}. وليس هناك عادة، تخطيط قلب خاص برغم حدوث درجات متباينة من إحصار القلب heart block عند ٣٪ - ٣٠٪ من المرضى، وقد يحتاج بعض المرضى إلى إنظام القلب cardiac pacing^{١١٨،١١٩}.

ويحدث لدى مفرطي الدرقية زيادة في حجم الدم، وزيادة في التاج القلبي cardiac output، وانخفاض في المقاومة المحيطية peripheral resistance، مما يسبب ضغط نبض واسعاً. وتستعمل أدوية مضادة الأدرينالين بحذر شديد، لأن القلب القاصر يعتمد على الكاتيكولامينات^{١٢٠}. ويجب الامتناع عن محاولة عكس الانظمة فوق البطينية supraventricular arrhythmias عند مفرطي الدرقية، لأن ٣٠٪ إلى ٧٠٪ منهم يتحولون تلقائياً إلى النظم الجيبي sinus rhythm العادي، بعد العودة إلى الحالة السوية درجياً^{١٢١}.

الجهاز العصبي العضلي Neuromuscular system

إن زيادة العصبية، وعدم القدرة على التركيز، وعدم الاستقرار العاطفي والرعشة الخفيفة، ظواهر سريرية تتكرر كثيراً في الفرط الدرقي. ويحتمل أن يحدث تعب وضعف عضلي في مجموعات العضلات الأدنى proximal، ولكنها قلماً تضمر^{١٢٢،١٢٣،١٢٤،١٢٥}. وتكون المنعكسات الوترية العميقة سريعة، ومرحلة ارتخائها قصيرة. ومن الظواهر النادرة لفرط الدرقية داء الرقص والكنع choreoathetosis^{٨٢}، والخلل الوظيفي في النخاع المستطيل bulbar dysfunction^{٩٥}.

وقد يشفى المريض من الإعتلال العضلي الناشئ عن الفرط الدرقي، لذلك يجب أخذ الفرط الدرقي بعين الاعتبار، كسبب محتمل لهذه الحالة. ويعاني بعض مرضى الفرط الدرقي (حوالي ١٪)، من الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis، وبالمقابل، يرافق الفرط الدرقي حوالي ٥٪ من مرضى الوهن العضلي الوخيم^{١٢٦}. ومن

الحالات العصبية العضلية الأخرى التي ترافق الفرط الدرقي، حالة الشلل الدوري periodic paralysis ، التي يكثر تدني البوتاسيوم الدموي فيها، وهي أكثر شيوعاً عند الرجال الشرق آسيويين^{١٣٧،١٣٨}. وتتوقف نوبات الشلل بعد معالجة تدني البوتاسيوم الدموي والفرط الدرقي، وتقلل المعالجة بالبروبرانولول والبوتاسيوم عدد نوبات الشلل.

الجهاز الهضمي Gastrointestinal System

إنَّ أكثر الأعراض الشائعة في الجهاز الهضمي عند مرضى فرط الدرقية، هو نقصان الوزن بالرغم من شراهة الأكل، وزيادة عدد مرات التبرز. وتصل نسبة التغوط الشحمي steatorrhea إلى ٢٥٪ من هؤلاء المرضى^{١٣٩}. وحركة الأمعاء عندهم نشطة، ووقت العبور فيها قصير. وقد يحدث لدى مرضى الفرط الدرقي الشديد، خلل وظيفي في الكبد، ولكنه يندر أن يكون مؤلماً أو مصحوباً باليرقان^{١٤٠}. والتنجيزات الوحيدة التي تظهرها خزعة الكبد عادة، هي تغيرات طفيفة عامة^{١٤١،١٤٢}.

الجهاز التناسلي Reproductive system

يوجد عادة، لدى السيدات المصابات بفرط الدرقية، شحة في الحيض أو انقطاعه أحياناً^{١٤٣}. ويحدث أيضاً خلل في الخصوبة عند بعض منهن^{١٤٤}. ومن ناحية ثانية، إنَّ الخصوبة والقدرة على الجماع طبيعية عند الرجال عادة، بالرغم من ضعف الشبق (الشهوة الجنسية) عندهم. ويحدث تثدي الذكور gynecomastia لدى ١٠٪ - ٤٠٪ من الرجال، ولعل السبب في ذلك، هو تحويل هورمونات الذكورة (الأندروجينات) إلى هورمونات الأنوثة (الاستروجينات)^{١٤٥}.

جهاز تكوّن الدم والجهاز الشبكي البطاني

Hematopoietic and reticuloendothelial system

إنَّ مكّداس الدم hematocrit ، والهيموجلوبين، وتعداد خلايا الدم الحمراء الكلي، طبيعية عادة عند المفرطين درقياً، ورغم ذلك يعاني ١٪ من مرضى جريفز، من فقر الدم الويل pernicious anemia^{١٤٦،١٤٧}. وتعداد الخلايا البيضاء الكلي طبيعي عادة في فرط الدرقية، وقد ينخفض أحياناً حيث يكون مصحوباً بزيادة في حدوث تكثر الليمفاويات lymphocytosis^{١٤٨،١٤٩}. ومن المهم تسجيل تعداد الكريات البيضاء قبل المعالجة بأدوية مضادة الدرقية، لأنها يمكن أن تسبب انخفاضاً في تعداد الكريات

اليضاء الكلي، مع قلة المحببات في الدم granulocytopenia^{١٧٢}. ويحدث في بعض الأحيان، تضخم في العقد الليمفاوية، عند المصابين بمرض جريفز^{١٧٣}، بالإضافة إلى تضخم الطحال^{١٧٤}، أو الغدة السعترية thymus^{٢٠١}. أما جهاز التجلط وتعداد الصفيحات platelets فانها طبيعان عادة، إلا أنّ فاقة الصفيحات الدموية thrombocytopenia ، أو زيادة طول وقت التجلط يمكن أن تحدث عند بعض المرضى الفريدين^{١٧٥}.

تشخيص فرط الدرقية DIAGNOSING HYPERTHYROIDISM

هناك أعراض وعلامات واضحة لزيادة هورمون الدرقية عند معظم مرضى فرط الدرقية، وليس التأكد من التشخيص بالفحوصات المخبرية صعباً. إلا أنه أكثر صعوبة في بعض المرضى، خصوصاً المستنّين منهم، بسبب قلة أو انعدام الأعراض التقليدية، (على الغالب رجفان لبيفي أذيني AF^{١٩٣،١٦،٣١}. ويعاني معظم (أكثر من ٩٠٪) مرضى فرط الدرقية في مناطق كفاية اليود، من مرض جريفز، إلا أنّ الأسباب الأخرى يجب أخذها بعين الاعتبار (الجدول ٥ - ١).

وتشمل الفحوصات التي تجرى لوضع تشخيص فرط الدرقية، ت٤ المصلي، ومنسب ت٤ T4 index ، أو قبط ت٣ الراتيني resin T3 uptake (RT3U) ، وتركيز ت٣، وقبط اليود المشع RAIU في ٢٤ ساعة. وفي بعض الحالات الصعبة يكون من الضروري إجراء اختبار محررة التيروترويين TRH stimulation test (استجابة الموجهة الدرقية TSH إلى ٢٠٠ ميكروغم من محررة التيروترويين)، واختبار كبت ت٣ T3 suppression test ، وتركيز الجلوبيولينات المناعية منبهة الدرقية (ج م م د TSI) ، وعلامات أجسام مضادة الدرقية (مضادة الجسميم الصغير antinicrosomal antibody ومضادة جلوبيولين الدرقية antithyroglobulin antibody) ، ومستوى الموجهة الدرقية TSH.

إن تركيز ت٤ المصلي، إذا قيس بواسطة طريقة ربط البروتين التنافسي competitive protein binding ، أو بمقايضة مناعية شعاعية radioimmunoassay ، مرتفع عند معظم مرضى فرط الدرقية. إنه اختبار نوعي specific ، وحساس، ودقيق، ولا يتأثر باليود الدموي. إلا أنّ مستويات ت٤ المصلية قد تكون مضللة، خصوصاً عند

مرضى لديهم مستويات مصلية مرتفعة من جلوبيولين رابط التيرونين TBG (على الغالب نتيجة تناول الاستروجين، أو الحمل)، وعند مرضى لديهم مستويات منخفضة من جلوبيولين رابط التيرونين (غالباً بسبب مرض كبدي أو اعتلال كلوي فاقد للزلال)، وعند مرضى انسمام ت ٣ (مرضى السمية الدرقية، الذين لديهم مستويات مصلية مرتفعة من ت ٣، ولكن تركيز ت ٤ وتركيز الزلال عاديان عندهم) ^{١١١}. إن المعايير المستعملة في تشخيص انسمام ت ٣ هي:

١. ظواهر فرط درقي سريرية

٢. ارتفاع مقدار ت ٣ المصلي

٣. مقادير عادية لكل من ت ٤، ومنسب ت ٤، وقبط ت ٣ الراتيني

٤. مستويات عادية من زلالات ربط التيرونين

٥. اختبار شاذ لمحرة التيروتروين، أي عدم ارتفاع الموجهة الدرقية TSH استجابة إلى محررة التيروتروبين TRH.

وتستعمل معظم المختبرات قبط ت ٣ الراتيني بسبب مستويات ت ٤ المصلية الزائفة التي تصاحب المستويات الشاذة من جلوبيولين رابط التيرونين. واختبار قبط ت ٣ الراتيني طريقة غير مباشرة لقياس جلوبيولين رابط التيرونين (TBG). إن ت ٤، وقبط ت ٣ الراتيني، مرتفعان عند مرضى فرط الدرقية، ولكن ت ٤ يكون مرتفعاً، في حين أن ت ٣ منخفض عند المريضات اللاتي لديهن ارتفاع في جلوبيولين رابط التيرونين نتيجة للحمل أو الاستروجينات. وتستعمل بعض المختبرات تحويراً حسابياً، أو منسب ت ٤ لتحديد مقدار العلاقة بين ت ٤ وقبط ت ٣ الراتيني. إن منسب ت ٤ مرتفع عند مرضى الفرط الدرقي، ولكنه عادي عند أسوياء الدرقية، مثال ذلك المريضات اللاتي يتناولن حبوب تنظيم الحمل، حيث يكون ت ٤ مرتفعاً عندهن، ويكون قبط ت ٣ الراتيني منخفضاً أيضاً.

إن مستويات ت ٣ المصلية كما تحددها المقاييس المناعية الشعاعية أساسية في تشخيص مرضى انسمام ت ٣. وترتفع مستويات ت ٣ فعلاً عند جميع مرضى الفرط الدرقي؛ وترتفع أيضاً عند مرضى الغدد الدرقية القاصرة أحياناً (بحفز من الموجهة الدرقية)، إذ تكون مستويات ت ٤ المصلية متدنية. ولا يشكل انسمام ت ٣ أكثر من ٥% من جميع مرضى الفرط الدرقي في الولايات المتحدة، ولكن نسبة حدوثه أعلى من ذلك في مناطق عزو اليهود،

وعند مرضى الدراق العقيدي السمي^{١٨٧} . وفي الواقع، يحدث انسمام ت ٣، لدى ٤٦٪ من مرضى العقيدات الدرقية السمية المنفردة، الذاتية وظيفياً^{٧٨} . ومن ناحية أخرى، فإن انسمام ت ٤ (أي ارتفاع مستويات ت ٤ المصلية، مع مستويات مصلية عادية من ت ٣)، حالة نادرة جداً . وقد تمت الكتابة عنها عند المرضى بعزل شديدة غير درقية، وعند مرضى الفرط الدرقي المحدث باليود (يود بازيدوف Jod-Basedow) (١٨٣، ٤٤) .

و يستعمل معظم الباحثين، في هذه الأيام، يود ١٢٣ بدلا من يود ١٣١ في إجراء تفرسية درقية، وفي دراسات القبط أيضاً، لأن كمية الأشعة التي يتعرض لها المريض أقل، عند استعمال يود ١٢٣ (الجدول ٥ - ٢) ^{١٨٠} .

وتفرسية يود ١٢٣ أفضل من تفرسيات التيكنيشيم أيضاً، لأن الأخير يمكن قبطه من قبل سرطانات درقية، بينما يندر قبط اليود المشع^{١٨٦، ١٨٧} . وتفرسية الدرقية باليود المشع مفيدة، خصوصاً عند مرضى الدراق العقيدي، لتعيين كل من العقيدات التي تقبض النظائر (العقيدات «الساخنة» الشكل ٥ - ٣) والعقيدات التي لا تقبضها (العقيدات

الجدول ٥ - ٢

الاختبارات الدوائية المشعة والجرعة المقدرة للغدة الدرقية عند البالغين*

الجرعة المقدرة للغدة البالغة
(راد)

نوع الاختبار الدوائي المشع

٢,٨

تفرسية درقية بيود ١٢٣

٦

قبط الدرقية من يود ١٢٥

١٠,٥

قبط الدرقية من يود ١٣١

٢٠٠ - ١٠٠

تفرسية درقية بيود ١٣١

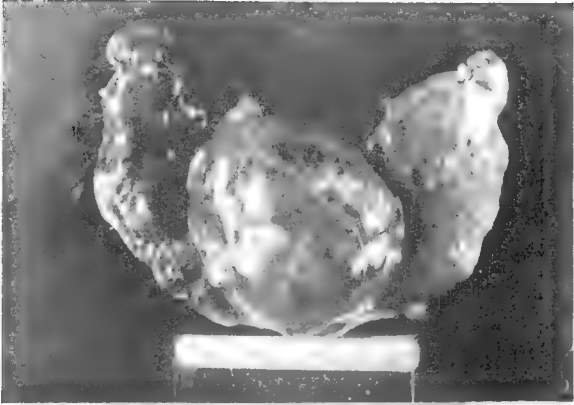
٠,١

تفرسية درقية بتيكنيشيم ٩٩

* من Silverman, C., and Hoffman, D.A.: Prev. Med. 4:100, 1975

** تعتمد كمية الأشعة التي تمتصها الدرقية على حجم الجرعة المعطاة، ونوع النظير المشع، ونسبة القبط المثوية، وحجم الغدة الدرقية، وعمر الشخص، وطريق إعطاء الجرعة. وتختلف الجرعات الدرقية التي يتم امتصاصها كثيراً باختلاف العمر وهي أقل ما يمكن عند البالغين (١٠ سنوات أو أكبر)، وتزايد أكثر لدى الأطفال، وقد تزيد لدى حديثي الولادة عن ٢٠ ضعفاً من جرعة البالغين.

(١)



(ب)

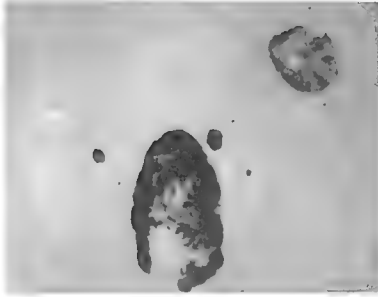
الشكل ٥ - ٣

١ - صورة دراق سمي عقيدي (عينة جراحية) بداخله عقيدة مساختة، في البرزخ. ب - مقطع إكليلاني coronal للفدة الدرقية مصبوغ بالهيماتوكسيلين واليوسين. ج - صورة للفدة الدرقية نفسها، لاحظ زيادة القبط في العقيدة «المساختة» وإحباط القبط في باقي الفدة الدرقية. (يأذن من د. سيلوين تيلور).

«الباردة» (الشكل ٥ - ٤). وهي تساعد أيضاً في تعيين العقيدة إذا كانت منفردة أو متعددة، وفي التمييز بين مرضى الغدد الدرقية المفرطة وظيفياً (مرض جريفز [الشكل ٥ - ٥]، ومرض بلامر [الشكل ٥ - ٦])، من المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من الهورمون الدرقي المصلي، وقبط اليود عندهم مكبوت (التهاب درقي تحت الحاد، أو فرط درقي مفتعل (facticious hyperthyroidism). و يوضح التصوير الطبقي المحوري (CT scan) حجم الغدة، وإذا ما كانت منتشرة أم عقيدية، وعلاقتها بالأنسجة الأخرى (الشكل ٥ - ٧). وإذا زاد قبط اليود المشع عن ٣٠٪، فإنه شاذ، ويشير بقوة إلى الفرط الدرقي، على الأقل في مناطق كفاية اليود. أما في مناطق عوز اليود، فقد يكون قبط اليود المشع مرتفعاً، عند أسوياء الدرقية، لأن شهية الغدة لليود كبيرة^{١٦٨}.

إن قياسات ٤ المصلي، وقبطات ٣ الراتيني، وقبط اليود المشع، هي كل ما يقتضيه تشخيص فرط الدرقية عند معظم المرضى. أما عند البعض منهم، فمن الضروري إجراء اختبار محررة التيروتروبين، وهذا الاختبار أكثر حساسية في تحديد ما إذا كانت مستويات الهورمون الدرقي في الدورة الدموية مرتفعة؛ أو إجراء اختبار كبتات ٣ المفيد في تحديد ما إذا كانت الغدة الدرقية تعمل تلقائياً (دون سيطرة الموجهة الدرقية)^{١٨٠، ٣٣}. ويجرى اختبار محررة التيروتروبين، بالحصول على عينات دم أساسية لقياس الموجهة الدرقية في الدقيقة - ١٥، والدقيقة صفر قبيل زرق ٢٠٠ - ٤٠٠ ميكروغم من محررة التيروتروبين في الوريد (الشكل ٥ - ٨). ثم تؤخذ عينات من الدم كل ١٥ دقيقة، لتحديد ما إذا كانت استجابة الموجهة الدرقية إلى محررة التيروتروبين مرتفعة، موحية بذلك بقصور درقي، أو إذا كانت الاستجابة متدنية أو معدومة، مما يوحي بالفرط الدرقي. ويجرى اختبار كبتات ٣ بإعطاء يود ١٢٣، ويقاس قبطه بعد ٢٤ ساعة كالعادة، ثم يعطى المريض ٧٥ إلى ١٠٠ ميكروغم من ت ٣ (في جرعات مقسمة، كل واحدة منها ٢٥ ميكروغم) عن طريق الفم، ويعاد قبط يود ١٢٣ بعد ٨ إلى ١٠ أيام. وينخفض قبط اليود المشع عند الأشخاص العاديين إلى أقل من ٥٠٪ من المستوى الأساسي قبل تناول ت ٣، بينما يكون الكبت قليلاً عند أولئك المصابين بفرط درقي ذاتي وظيفياً. ويجب مع ذلك، عدم إجراء اختبار كبتات ٣ للمرضى الكبار في السن، أو للمرضى ذوي تاريخ مرض قلبي، لأن المريض يصبح أكثر سمية، نتيجة جمع الهورمون من منشأ خارجي، إلى مستويات الهورمون من المنشأ الداخلي المرتفعة، والجهازية، التي لا يمكن كبتها.

(ج)

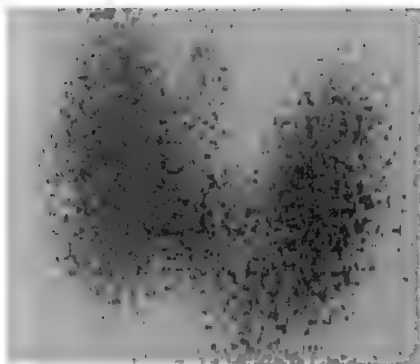


الشكل • ٣ - (تتمة)



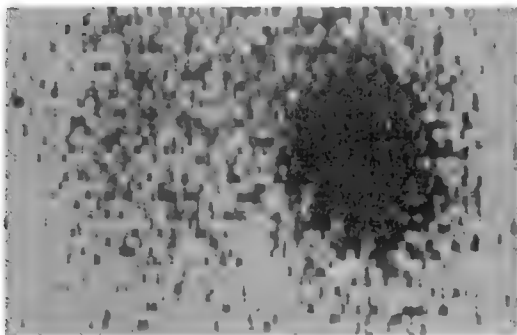
الشكل • ٤

عديدة دقيقة «باردة» في الفص الأيمن ناتجة عن فشل الودم في قبض اليد المشع، ومنطقة «ساخنة» من القبط المرتفع في الجزء الأسفل من الفص الأيسر. (يؤخذ من د. والف ر. كالفيري).



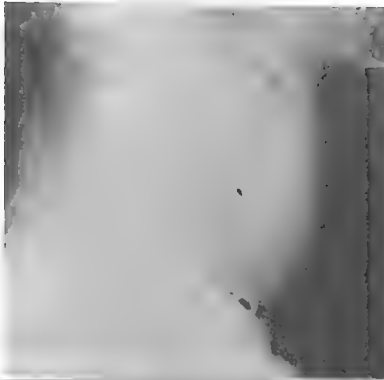
الشكل ٥ - ٥

قبطيون مشع منتشر لدى مصاب بمرض جريفلز. (بيزن من د. رالف و. كافاليري.)

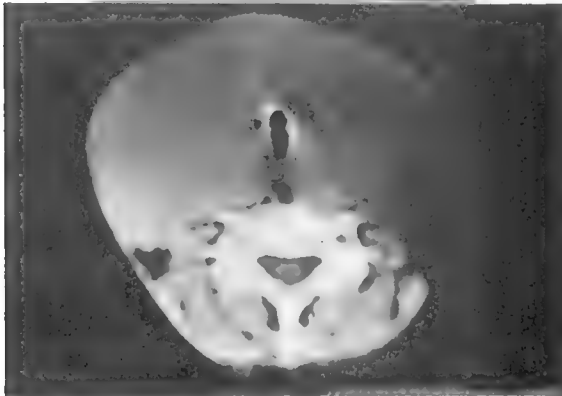


الشكل ٦ - ٥

عقيدة منقرضة «سمية» أو «حارة»، مرض بلامر. (بيزن من د. رالف و. كافاليري.)



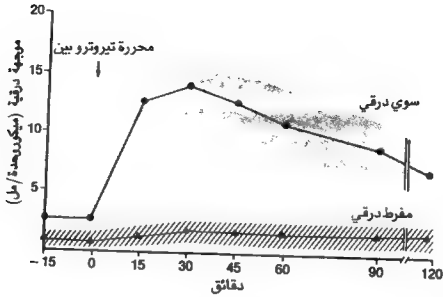
(أ)



(ب)

الشكل ٥ - ٧

١ - منظر جانبي وب - مستعرض لتصوير طبقي محوري لامرأة كورية لديها دراق سمي منتشر (مرض جويغز) وزنه ٥٠٠ غم. (يأخذ من د. بول ت. مكنولاند.)



الشكل ٥ - ٨

متوسط استجابة الموجة الدرقية TSH إلى محركة التيروتروبين TRH (معطاة في وقت صفر) مضاف إليه أو مطروح منه الخطأ القياسي عند أشخاص عاديين (●-●-●) أو مفرطين درقياً (▲-▲-▲).

ومن المفيد أيضاً في تشخيص بعض المصابين بمرض جريفز قياس مستوى ج م م د TSI، الذي يؤمل أن يساعد في تشخيص مرض جريفز عند السوي درقياً، المصاب بجحوظ العينين أو بوذمة غاطية أمام الساق، بالرغم من قلة المعلومات، أو الخبرة الحالية ١٧٠، ١٨٥. وقلما يكون قياس مستويات الموجة الدرقية ضرورياً في مرضى فرط الدرقية، لأن المستويات مكبوتة أو عادية بطبيعتها، ولأن معظم المقاييس المناعية الشعاعية لا تميز المستويات العادية من المكبوتة. ومستويات الموجة الدرقية، أو الوحيدتين (أ) أو (ب) مرتفعة مع ذلك، عند المصابين بأورام نخامية تفرز الموجة الدرقية (الباب الأول). إلا أن مرضى فرط الدرقية الناشئ عن هذه الأورام فريدون بلا ريب، حيث نشرت تقارير عن أقل من ٥٠ حالة فقط ٢٨، ٤٠. وتشمل النتائج المخبرية الشاذة الأخرى، التي يتم كشفها أحياناً عند المصابين بمرض جريفز، تكثر الليمفاويات lymphocytosis، وقلة المدلات neutropenia (١٠٪)، وزيادة أجسام مضادة المعدة، وفرط الكلس البولي، وفرط الكلس الدموي (١٠ - ٢٠٪)، وبيلة فسفاتية phosphaturia، وارتفاع فوسفاتيز العظم القلوي bone alkaline phosphatase (٤٠٪)، واختباس بروموسلفات فتالين BSP retention،

وتحمل الجلوكوز المختل *impaired glucose tolerance* *.

التاريخ الطبيعي لفرط الدرقية

NATURAL HISTORY OF HYPERTHYROIDISM

مرض جريفز Graves' disease

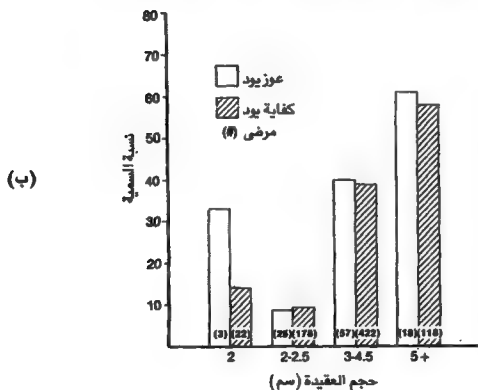
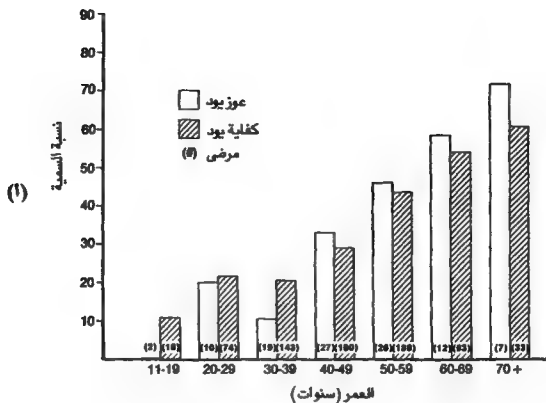
يختلف التاريخ الطبيعي للفرط الدرقي بعض الشيء، اعتماداً على ما إذا كان لدى المصاب، مرض جريفز، أو دراق عقيدي سمي وتلقائي. فقبل وجود علاج ناجع للمصابين بمرض جريفز، كان يموت ٢٠٪ منهم بنوبة حادة، وينشأ لدى ٤٠٪ منهم مسار مزمن من السوروات والهدوءات، مع عجز قلبي درقي، ويصبح الباقيون (٣٠٪ - ٤٠٪) أسوياء الدرقية في النهاية^{١٤}. وقد يتحول قسم من الأخيرين نحو قصور الدرقية.

الدراق العقيدي السمي Toxic nodular goiter

إن سبب العقيدات الدرقية السمية، ومنشأها المرضي، ليسا معروفين. وتختلف نسبة انتشارها كثيراً في مختلف أنحاء العالم. ويحدث الدراق العقيدي السمي بكثرة في مناطق الدراق المتوطن. وعوز اليود^{٧٨،١٤}. وتشيع العقيدات السمية لدى السيدات أكثر من الرجال بنسبة ٨ : ١ ولدى المرضى فوق سن الخمسين^{١٤}. وبين التاريخ الطبيعي للعقيدات الدرقية التلقائية عند المرضى، أن بعضها يصبح سميًا، وأن بعض العقيدات «الساخنة» أو السمية تصاب باحتشاء infarction وتصبح عقيدات «باردة» (حوالي ١٠٪)^{٧٨،١٤}. ويوضح الشكل ٥ - ٩ العلاقة بين عمر المريض وحجم العقيدة في الفرط الدرقي، والدراق العقيدي السمي. وهكذا يغلب أن تكون العقيدات الكبيرة (أكبر من ٣ سم)، موجودة عند المرضى الأكبر سناً، والأكثر سمية.

ولا تحتاج العقيدات التلقائية لدى الأسوياء درقياً الى المعالجة عادة، إلا إذا سببت أعراضاً ضاغطة أو مشكلات تجميلية، لأن خطورة الحبائنة فيها متدنية جداً.

* انظر للراجع ١٥، ١٩، ٥٦، ٥٩، ١٥٨.



الشكل ٩ - ٥

١ - توزيع العقيدات السمية حسب العمر في مناطق عوز اليود وفيرته. ب - توزيع العقيدات السمية النقيانية حسب الحجم في مناطق عوز اليود وفيرته. محوطة من (Belfiore, A. et al: Clin. Endocrinol. Metab. 56:283, 1983)

ظواهر مرض جريفز غير الدرقية

EXTRATHYROIDAL MANIFESTATIONS OF GRAVES' DISEASE

تقتصر الظواهر غير الدرقية للفرط الدرقي، مثل جحوظ العينين، والوذمة المخاطية أمام الساق، وتجبر الأصابع الدرقية، على المصابين بمرض جريفز إلى حد بعيد؛ فهي لذلك تساعد في تمييز مرض جريفز عن أسباب فرط الدرقية الأخرى. ومع أن مرض جريفز هو السبب الرئيسي لجحوظ العين أو العينين، فمن الواجب أخذ الأسباب الأخرى بعين الاعتبار، وهي ورم خلف الحجاج retroorbital tumour، أو ورم الدماغ الكاذب pseudotumour cerebri. والسبب في معاناة المصابين بمرض جريفز، بينما لا يعاني غيرهم من هذه الظواهر غير الدرقية، ليس واضحاً. ومعالجة الظواهر غير الدرقية لمرض جريفز أكثر صعوبة من معالجة الغدة الدرقية المتزايدة النشاط نفسها. وفي بعض الأوقات، تسبق الظواهر غير الدرقية، ظواهر فرط الدرقية السريرية الأخرى، كما يمكن أن تحدث عند المصابين بمرض جريفز وهم أسوياء درقياً (اعتلال جريفز العيني السوي درقياً (euhyroid Graves' ophthalmopathy)^{١٨٥}). ومع هذا تنشأ ظواهر مرض جريفز العينية عموماً، مع الفرط الدرقي في آن واحد.

وتتراوح ظواهر مرض جريفز العينية بين غياب العلامات وجحوظ العينين الشديد، مع فقدان البصر. ويستحسن تصنيف التغيرات البصرية حسبها وصفها فيرنر Werner^{٢٠٧}، (الجدول ٥-٣). وتمتاز الحالات البسيطة بارتفاع الجفن العلوي upper lid retraction، والحملقة، مع تلكؤ الجفن lid lag، أو الجحوظ، أو بدونهما. وتعرض هذه الحالات مضايقات جمالية بسيطة، ولا تحتاج إلى معالجة. ومن ناحية أخرى، تصاب الأنسجة الرخوة مع الجحوظ، عندما تحدث تغيرات متوسطة أو كبيرة في العين. وتوجد في الحالات الشديدة وذمة كبيرة في الملتحمة marked chemosis وذمة حول الحجاج periorbital edema، والتهاب الملتحمة conjunctivitis، وازدواج البصر، وشلل عضلات العين، وخلل في البصر مما يدعو إلى استشارة اختصاصي العيون.

وتشمل معالجة العضلات العينية لدى المصابين بمرض جريفز، إبقاء المريض سوياً درقياً مع تجنب الزيادة في إفراز الموجهة الدرقية، وحماية العينين من أشعة الشمس الزائدة والغبار، باستعمال نظارات قاتمة وغطاء للعينين، ورفع الجهة الرأسية للسرير عندما ينام

الجدول ٥-٣

تصنيف جحوظ العينين*

المنفك	للذكورة	علامات جحوظ العينين
مفر	N	لا (No) علامات ولا أعراض
١	O	علامات فقط (Only) (تلكؤ الجفنين، جحوظ حظه ٢٢ مم أو أقل من ٢ مم بين العينين)؛ [لا أعراض]
٢	S	تغيرات في الأنسجة الرخوة (Soft tissues)، (تورم حول الحجاج، ومة في الملتحمة)
٣	P	جحوظ (Proptosis) ٢ مم أو أكثر فوق الحد الأعلى ١٨ للبالغين، ٢٠ للبيض، ٢٢ للسهود
٤	E	إصابة عضلات العين الخارجية (Extrasocular) (الحركة محدودة في الحملقة القصوى والدنيا)
٥	C	إصابة للقرنية (Corneal involvement)
٦	S	فقدان النظر (Sight loss) (إصابة العصب البصري)

* من Wermer, S.C.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:203, 1977.

المريض، واستعمال مدرات البول لتقليل الوذمة حول الحجاج وخلف العين، وإعطاء قطرة ميثايل سليولوز أو الجوانيثيدين^{٧٥}. وإذا كانت أعراض العينين عند استيقاظ المريض في الصباح أشد، فإن ربطهما وهما مغلقتان ليلاً، ورفع جهة السرير الرأسية، يمكن أن تقلل الوذمة حول الحجاج، وتساعد على منع الجفاف. أما إذا كانت عينا المريض أسوأ في أثناء النهار، فمن المفيد عندئذ تغطية أو حماية العينين من الغبار والريح وأشعة الشمس. ويشمل علاج جحوظ العينين الشديد، استعمال جرعات كبيرة من الجلوكورتيكويدات لمدة قصيرة (٦٠ مغم بريدنيزون يومياً لمدة أسبوعين). وقد يكون ضرورياً، إذا تفاقم جحوظ العينين، بالرغم من المعالجة الدوائية والعينية، إجراء في الجفنين tarsorrhaphy، أو تشميع المنطقة خلف العين، أو إزالة الضغط داخل الحجاج decompression of the orbit، جراحياً^{٧٦}. وقد ثبت أن التشميع خلف الحجاج مريض تماماً في جحوظ العينين المتزايد، وأنه يمنع تقدمه. ولقد نادى بعض الباحثين بإجداث الدرقية، باستئصالها الكامل الذي يتبعه اليود المشع، لإزالة المستضد antigen الذي يفترض أنه يسبب جحوظ العينين^{٧٦}، إلا أن باحثين آخرين رفضوا ذلك^{٧٧}. وما زال هذا العلاج موضع جدال، ولكنه حري بالتجربة إذا فشلت وسائل المعالجة الأخرى.

* انظر للمراجع ٦٩، ١٠٥، ١٧٠، ١٨١، ١٨٥.

ومن المهم قبل معالجة مصاب بمرض جريفز مع اعتلال عيني شديد، لفت نظر المريض إلى التاريخ الطبي لهذا الاضطراب. فالاعتلال العيني لمرض جريفز يتحسن عادة بعد المعالجة النهائية للفرط الدريقي، ولكن هذا لا يحدث دائماً لسوء الحظ. لهذا فانه من المهم إبقاء المصاب باعتلال جريفز العيني سوياً درقياً، لأن كلا الفرط الدريقي وقصوره يزيدان مشكلة العينين. ويستحسن عموماً، عند المصاب باعتلال عيني متغير بشكل حاد، أولاً جعل المريض سوياً درقياً بعلاجه بأدوية مضادة الدرقية، وترك العينين حتى تستقرا قبل استعمال المعالجة النهائية (الجراحة أو اليود المشع)، للسيطرة على الفرط الدريقي. ويجب أيضاً اجراء عمليات تصحيح ازدواج النظر، بعد استقرار الاعتلال العيني فقط، وإلا فسوف تتغير النتيجة الممتازة التي يتم الحصول عليها بعد العملية مباشرة. وهناك جدل حول أفضلية استعمال الجراحة أو اليود المشع، في المعالجة النهائية للمصابين باعتلال جريفز العيني. فقد تكون الجراحة أفضل من الناحية النظرية، لأن تركيز الجلوبيولينات المناعية المنبهة للدرقية (ج م م د)، ينخفض بعد استئصال الدرقية دون الكامل، بسرعة أكبر ومرات أكثر من انخفاضه بعد اليود المشع أو أدوية مضادة الدرقية^{١١٩}. إلا أن النتائج السريرية تبدو متقاربة بعد استعمال أي طريقة في العلاج.

وقد تكون الوذمة المخاطية أمام الساق معضلة أيضاً^{١٢٠}، حيث يعالج المريض قبل وضع التشخيص القطعي، كحالات قرصة حشرة، أو كمعضلات جلدية أخرى، لوجود سماكة في الجلد، ووذمة قاسية على الجهة الأمامية من أسفل الساق. وآلية تكوين مثل هذه الوذمة المخاطية، مجهولة. إلا أن هناك عدة نقاط مهمة يجب تأكيدها: إذ يجب عدم أخذ خزعة من جلد الوذمة المخاطية، وعدم إزالته واستبداله بقطعة من الجلد^{١٢١}. وتساعد الستيرويدات الموضعية والضمادات المغلقة في المعالجة^{١٢٢}.

MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM معالجة الفرط الدريقي

Antithyroid medications أدوية مضادة الدرقية

يجب استعمال أدوية مضادة الدرقية كملاّج أولي لجعل كل مريض الفرط الدريقي، أسوياء درقياً بالفعل. وأدوية مضادة الدرقية المستعملة حالياً في علاج المفرطين درقياً، مع جرعاتها ومضاعفاتها، مذكورة في الجدول ٥ - ٤. ومن المعروف أن هذه المواد تتركز في الغدة الدرقية، وتثبط صنع هورمون الدرقية باحباط تحويل اليود إلى مركباته العضوية، وتمنع

اقتران coupling اليودوتيروزينات داخل الغدة الدرقية^{١١٢١٣٨} . وقائلة المعالجة بأدوية مضادة الدرقية هي أنها أحد الأشكال العلاجية غير الهدامة، إذ تسمح لبعض المرضى المصابين بمرض محدود ذاتياً، أن يصبحوا أسوياء درقياً بصورة تلقائية .

وكان من المعتقد أن أدوية مضادة الدرقية، لا تؤثر على الطبيعة الأساسية لعملية المرض الضمني^{٥٧} . إلا أن دراسات حديثة أجراها مكجريجور McGregor وزملاؤه^{١٣٨}

الجدول ٥ - ٤ أدوية مضادة الدرقية

الدواء	عمله	الجرعة التيبلية	الجرعة الدائمة	المضاعفات
أميدات الثيون بروباييل ثيو يوراسيل	يمنع جهاز لنزيم بيروكسيديز درقية و يمنع اكسدة اليود المحتجز واقتران يودوتيروينيلات	١٥٠ - ٣٠٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	١٥٠ - ١٥٠ مغم كل ٦ ساعات	تحمض طلع [٢٣] . التهاب نخفي، حمى قلة للحبيبات أو ندرتها [٤]
ميثيمازول (تايمازول)	كما ذكر أعلاه	١٥ - ٣٠ مغم كل ٦ - ٨ ساعات عن طريق الفم	١٥ - ١٥ مغم كل ٨ ساعات أو مرة يومياً	كما ذكر أعلاه
كار بيمازول (نيوميكازول)	كما ذكر أعلاه	١٠ - ٣٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	١٠ - ٢٠ مغم كل ٨ ساعات	كما ذكر أعلاه
بيركلورات الميثاسيموم	تعارض عبور اليود	٢٠٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم		اعتلالات دموية (يستعمل فقط لمرضى تحصصوا لأميدات الثيون)؛ يمنع استعمال اليود لأن كثرته تتطلب على اعاقه العبور

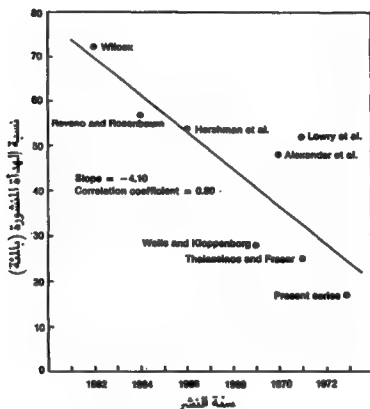
الجدول ٥ - ٤ (تتمة) أدوية مضادة الدرقية

الدواء	عمله	الجرعة المبدئية	الجرعة الدائمة	المضاعفات
اليوديدات يوديد البوتاس حبوب (SSK1)	يقلل قبط اليوديد و يمنع اطلاق الهورمون الدرقي	٦٠ مغم (٢ حبات) مرتين عن طريق الفم	يجب استعماله لمدة ١٠ - ١٤ يوماً فقط لامكانية التفاعلات	طفح والتهاب التكهنية يمنع استعماله في مرضى التهاب المفاصل الرثياني وعوز المتممة complement C3 ، كما يمكن أن يحرض الدواء على حدوث التهاب وعائي necrotizing vasculitis
محلول لوجول (اليود)	كما ذكر اعلاه	٢ نقط مرتين يومياً لمدة ١٠ أيام	كما ذكر اعلاه	
الليثيوم	يقلل بناء هورمون الدرقية و يحصر اطلاقه	٣٧٤ و ٣٧٤ mgEq كل ٨ ساعات (مستوى ليثيوم مصلي) أو ٠.٥ - ١.٢ mEq/لتر	تعتمد على مستوى ياته المصلية وعلى سميته	رعاش، غثيان، وقيء
كوابح بيتا الأدرينالية (بر برانولول)	مضاد مستقبلات بيتا	١٠ - ٥٠ مغم كل ٦ ساعات عن طريق الفم	٢٠ - ٤٠ مغم كل ٦ ساعات	يمنع استعماله لمرض الربو، التشنج القضي أو مبروط القلب الاحتقاني

وسوانسون بك Swanson وزملاؤه^{١١٠}، أوحى بأن دوائي مضادة الدرقية، الكاربامازول والميثيازول (نواتج الاستقلاب [الأيض Metabolite] الفعال للكاربامازول) يمنعان أو يقللان من أجسام مضادة الجسم الصفري، وأجسام مضادة الدرقية المنبهة، التي تتجه إلى مستقبلات الموجة الدرقية TSH. كما أنّ الدوائين يقللان أيضاً من ارتشاح الخلايا الليمفاوية داخل الغدة الدرقية لدى المفرطين درقياً، المعالجين بهذه المواد، قبل استئصال الدرقية.

وقد أوحى التقارير الأولى في أوائل الخمسينات، بأن أدوية مضادة الدرقية، أميدات الثيون thionamides، ليست مفيدة في جعل المفرطين درقياً أسوياء درقياً، في أثناء المعالجة حسب، وإنما كان هناك هدأة دائمة بعد إيقاف العلاج. وقد نشرت تقارير عن هدأة طويلة الأمد لدى أكثر من ٨٠٪ من الحالات^{١١٣}. كما أظهرت دراسة تالية أجراها سولومون Solomon وزملاؤه^{١١٤}، أن ٥٠٪ من المرضى المتابعين مدة ٥ سنوات على الأقل بقوا في حالة هدأة. إلا أنّ وارتوفسكي Wartofsky^{١١٥}، لاحظ أنّ نسبة الهدأة في التقارير المختلفة، خلال الستينات، تدرجت بالتدرج حتى وصلت إلى ١٣,٦٪. وحدث هذا أيضاً لدى مرضاه، بالرغم من مساقيات علاجية معدلها ١٨ شهراً (الشكل ١٠-٥). وفي دراسة أحدث، ذكر جرير Greer، وكامر Kammer، وبوما Bouma^{١١٦}، نتائج أفضل، فقد عالجوا ٣١ مريضاً بالميثيامازول (تابازول tapazole)، غالباً في جرعة واحدة من ٣٠ إلى ٦٠ مغم يومياً، حتى أصبحوا أسوياء درقياً، عادة خلال ٤,٥ شهر. وكانت نسبة الهدأة، كما ذكروا، ٣٩٪ ثم ارتفعت نسبة الهدأة هذه إلى ٦٠٪، لدى المرضى الذين استأنفوا الميثيازول لمدة عام كامل، بعد نكسة مبكرة، وأشار جرير والباحثون الآخرون إلى أنّ نتائج هذه الدراسة أوضحت أنّ إعطاء الميثيازول في جرعات مجزأة ليس ضرورياً، بالرغم من قصر حياته النصفية نسبياً (برويابل ثيويوراسيل PTU، ١,٦٥ ساعة، ميثيازول ٣-٦ ساعات). إلا أنّ معظم الباحثين الآخرين وجدوا أنّ جرعات أدوية مضادة الدرقية المجزأة، فعالة أكثر. وهكذا ذكر جوينب Gwinup^{١١٧}، أنّ البرويابل ثيويوراسيل لم يكن فعالاً عند المفرطين درقياً، عندما أعطي في جرعة واحدة قدرها ٤٥٠ مغم، كما كان عندما أعطي

١٥٠مغم منه ثلاث مرات يومياً. فقد أصبح ٢٥ من ٢٦ مريضاً، يتناولون جرعات مجزأة، أسوياء درقياً بعد ١٠ أسابيع، بينما أصبح ١٣ من ٢٣ مريضاً فقط، أخذوا جرعة واحدة، أسوياء درقياً؛ وعندما أعطي المرضى العشرة الذين لم يصبح أسوياء درقياً، جرعات مجزأة من بروبايل ثيويوراسيل، صار ٩ من العشرة أسوياء درقياً خلال شهر واحد. وذكر بارنز



شكل ١٠-٥

نسبة الهدأة remission rate بعد المعالجة بمضادات الدرقية خلال عشر سنوات.

(From Wartofsky, L.: JAMA 226: 1083, 1973)

وبليدسو Barnes and Bledsoe^{١٠} قبل ذلك، أنَّ السيطرة على الفرط الدرقي تمت عند ثلث المرضى فقط، بأخذ جرعة واحدة من بروبايل ثيويوراسيل، في حين أنَّ السيطرة تمت عند ثلاثة أرباع المرضى، الذين تناولوا جرعات كلية متكافئة ومجزأة من الميثيمازول، وذلك عندما استعملوا اختبار التفريغ بالبيركلورات في تحديد أطول فترة فعالة للمعالجة بأميدات الثيون.

العوامل التي تنبئ بهدأة المرض Factors predicting remission

لقد أشر سابقاً إلى أن نتيجة المعالجة الناجحة بأدوية مضادة الدرقية، يمكن التنبؤ بها، عندما يظهر اختبار كبت ت^٣ إيجاباً في قبط اليود المشع عند المريض الذي يتلقى أدوية مضادة الدرقية^٤. إلا أن الدراسات اللاحقة فشلت في دعم قيمة هذا الاختبار^{١١} حيث إن الهدأة استمرت، عند ثلثي المفرطين درقياً الذين تم كبتهم، بينما بقي ٢٥٪ من الذين لم يكتبوا في هدأة^{١٢،١٣}.

و يتفق معظم الباحثين الآن، على إمكانية اختيار المريض للمعالجة الطويلة الأمد، بأدوية مضادة الدرقية^{١٤،١٥} إذا :

١. كان لديهم دراقات سمية صغيرة نسبياً (أقل من ٤٠ غم)
٢. كان لديهم ارتفاع طفيف في مستويات هورمون الدرقية في المصل
٣. هدأ الاضطراب بسرعة بمعالجته بأدوية مضادة الدرقية
٤. ضمّر حجم الغدة الدرقية

والمعالجة بأدوية مضادة الدرقية، إضافة إلى ذلك، مفيدة في تحضير المريض للمعالجة القطعية باليود المشع أو بالجراحة. ويوصى بها أيضاً للمرضى الصغار في السن والمرضى الذين يعتمد عليهم في أخذ الدواء، المصابين بدراقات صغيرة نسبياً، ولديهم مستويات قليلة الارتفاع من الهورمون الدرقي. وأدوية مضادة الدرقية مفيدة أيضاً للمصابين بدراقات صغيرة متينة أو عقيدية، وللذين لديهم عيارات مرتفعة جداً من أجسام مضادة الدرقية، لأن لدى العديد من هؤلاء المرضى انسمام هاشيموتو، وربما كانت حالة الفرط الدرقي عندهم محدودة تلقائياً. ويجب تحذير معظم المرضى الذين يعطون أدوية مضادة

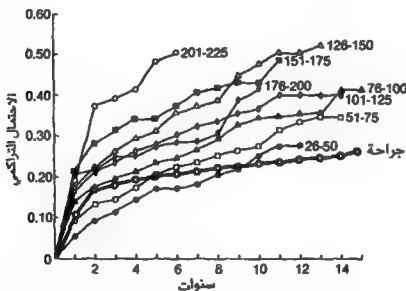
الدرقية من مضاعفاتها المحتملة، إذ يتحتم إيقافها والاتصال بطبيبهم إذا نشأت لديهم حمى أو التهاب في الحلق، لأن قلة المحبيبات *granulocytopenia* أو ندرتها *agranulocytosis* (٠.١% - ٠.٤%) مضاعفات معروفة^{١٧٢}. وتعتمد هذه المضاعفات التي يحتمل أن تكون شديدة أو مفاجئة، على الجرعة في كل الحالات تقريباً، ويمكن عكسها إذا أوقف العلاج قبل أن يصبح تعداد الخلايا البيضاء الكلي متدنياً جداً. لذلك يوصى بقياس تعداد الخلايا البيضاء الكلي وتعداد المحبيبات قبل بدء المعالجة بأدوية مضادة للدرقية، لأن الشذوذ في تعداد الخلايا البيضاء يمكن أن يحدث عند مفرطي الدرقية الذين لم يعالجوا^{٣٣}، كما يكون تعداد الخلايا البيضاء في الدم مرجحاً إذا ما نشأت بعد ذلك حمى أو التهاب عند المريض في أثناء تناول العلاج.

اليود المشع **Radioiodine**

إن معالجة مرضى فرط الدرقية باليود المشع (يود ١٣١) مغرية لأنها مأمونة وفعالة، وتستبعد العملية الجراحية، وذات كلفة أقل. وهي أكثر معالجة قطعية شائعة الاستعمال في الولايات المتحدة. ويحدث يود ١٣١ تأثيره بتعطيل آلية تنسخ الخلية *replicative mechanism* الجريبية الدرقية^{٣٧}. ويتحلل يود ١٣١ بالتحول من بيتا إلى جاما مع بعض التحول الداخلي للالكترونات وإنتاج أشعة س والكترونات أوجار **Augar**^{٧٠}. وتعتمد جرعة يود ١٣١ الموصوفة على وزن الغدة الدرقية المقدرة، وعلى قبض اليود المشع، وعلى فلسفة الطبيب المعالج. فإذا كان الطبيب المعالج مستعداً لقبول نسبة عالية من القصور الدرقي، فإنه يستعمل جرعة عالية من اليود المشع؛ أما إذا كان على استعداد لقبول نسبة عالية من فرط الدرقية المتبقي لدى المريض، فإنه يستعمل جرعة متدنية من اليود المشع. وتحتاج الدراقات الكبيرة، ذات القبط المتدني من اليود المشع، إلى جرعات كبيرة من يود ١٣١ للمعالجة الناجحة.

وهناك اتفاق عام على أن يود ١٣١ هو العلاج المفضل بالنسبة للمرضى المسنين، وللمرشحين للجراحة من مرضى جريفرز ذوي المخاطر الجسيمة، وبالنسبة للمصابين بفرط درقي متبق أو راجع بعد استئصال الدرقية دون الكامل. وسبب ذلك أن نسبة مضاعفات الجراحة أعلى بعد استئصال درقي دون الكامل في السابق، كما يبدو أن نسبة فرط الدرقية الراجع أعلى عند المرضى الذين نشأ لديهم فرط درقي راجع بعد استئصال الدرقية دون

إن المضاعفات المحتملة للمعالجة بيود ١٣١ هي: القصور الدرقي واورام الدرقية وإبيضاض الدم leukemia وعيوب في الجينات ونوبات درقية وفراط دريقي^{٣٦، ٤٧، ١٣٦، ١٧٤}. وتعطى جرعات كبيرة باعمال الى قلة من المرضى، أو في أثناء الحمل^{٩١}. ومضاعفات يود ١٣١ المؤقتة جيداً هي القصور الدرقي والأورام الدرقية الحميدة فقط^{١٣، ٣٦}. وتختلف نسبة نشؤ القصور الدرقي بعد المعالجة بيود ١٣١ طردياً مع الجرعة المعطاة، على الأقل، خلال أول سنتين إلى ثلاث سنوات بعد المعالجة^{١٣}. وبعد ذلك يصبح الاحتمال السنوي لأن يصبح المريض قاصراً درقياً حوالي ٣٪ سنوياً، وهو نسبياً، لا يعتمد على الجرعة المعطاة (الشكل ٥ - ١١). ومن النادر أن تستعمل جرعات من يود ١٣١ أكبر



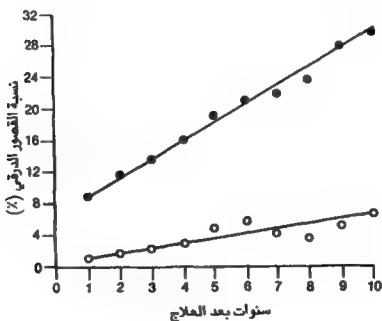
الشكل ٥ - ١١

احتمال صبغوية القصور الدرقي بجرعة منفردة (ميكروكوري من يود ١٣١). تمثل الأرقام مجموعة من مرضى الفراط الدرقي دون معالجة مسبقة تلقوا جرعة منفردة من اليود المشع أعطيت إلى الدرقية مصبوبة بميكروكوري، بناء على قبط الدرقية المحسوب ووزن الدرقية المقدر.

From Becker, D.V., et al.: The results of radioiodine treatment of hypothyroidism: a preliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. In Fellinger, K., and Hofer, R., editors: Further advances in thyroid research, vol. 1, Vienna, 1971, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, p. 603. Published with permission of the Thyrotoxicosis Follow-up Study of the Bureau of Radiological Health, U.S. Department of Health Education, and Welfare)

من ١٠٠ ميكروكوري / غم، لأنها تزيد من حدوث قصور الدرقية، وتقل في خفض حدوث فرط الدرقية إلى حد بعيد^{١٣}. ونسبة حدوث القصور الدرقي بعد المعالجة باليود المشع أكبر منها بعد المعالجة بالجراحة (الشكل ٥ - ١٢) ١٣، ١٥٢، ١٨٢. فبعد السنة الثانية من معالجة الفرط الدرقي باستئصال درقي دون الكامل، يصبح الاحتمال السنوي للقصور الدرقي حوالي ٧٪ سنوياً، إذا ما توبع المريض لمدة ٢٢ عاماً، بنسبة نهائية قدرها ٢٥٪ بعد ١٥ عاماً^{١٣}.

وفي محاولة لتحديد التاريخ الطبيعي لفرط الدرقية عند مرضى الدراق السمي المنتشر، الذين لم يسبق معالجتهم اجتثاثياً، درس وود Wood وإنجبار Ingbar^{٢١٤} ١٥ مريضاً كان علاجهم الوحيد للدراق السمي المنتشر مساقاً علاجياً من أدوية أميدات الثيون قبل ٢٠ إلى ٢٧ عاماً. ولقد كان لدى جميع المرضى دليل لا لبس فيه على فرط درقي في البداية، وانهم لم يتلقوا شكلاً آخر من العلاج. وقد نشأ لدى ثلاثة من المرضى الخمسة عشر قصور درقي، ولدى آخر قصور درقي دون السريري، ولدى واحد منهم فرط درقي راجع.



الشكل ٥ - ١٢

ارتفاع نسبة حدوث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية (الدوائر الفارغة)، والمعالجة بيود ١٣١ (الدوائر المملوءة).

From Green, M., and Wilson, G.M.: Br. Med. J. 1:1005, 1946

ولم يكن هناك دليل، كما ذكر هذان المؤلفان، على أن فترة المعالجة بأميدات الثيون لها أي تأثير على بنية الدرقية أو وظيفتها، بالرغم من أن دراسات حديثة تشكك في رأيهم^{١٣٨}. إلا أنه من المحتمل أن المرضى الذين خبروا هدأة بعد مساق من أدوية مضادة الدرقية، هم بالذات المرضى الذين لديهم استعداد لنشوء قصور درقي فيما بعد. ومن الصعب إثبات هذه النقطة، لأنه بمجرد معالجة المرضى بوسائل علاجية أخرى لا يمكن شملهم في الدراسة.

وفي محاولات للاقلال من نسبة حدوث القصور الدرقي بعد أخذ يود^{١٣١}، جرب بعض الباحثين جرعات من اليود المشع أقل مما يستعمل عادة^{٧٧، ١٦٧}. ولكن هذه الطريقة لم تكن غير فعالة بسبب استمرار حدوث قصور درقي لدى المرضى بنسبة ٣٪ سنوياً تقريباً حسب، وإنما لأن عدداً أكبر من المرضى بقوا سمينين أيضاً^{١٢٠، ٢٧}. وقد احتاج المرضى الآخرون إلى معالجة ثانية بيود^{١٣١}. وفي محاولة أخرى لخفض نسبة حدوث القصور الدرقي بعد يود^{١٣١}، عولج المرضى بيود^{١٢٥} بدلا من يود^{١٣١}، لأن اصدار الطاقة من يود^{١٢٥} أقل، حيث يقطع ٩٥٪ منها مسافة أقل من ميكرومتر واحد في الأنسجة^{١٣٥}. وكان يؤمل أن ينخفض احباط تجديد أو تعويض الخلايا الجريبية الدرقية فيما بعد، بتعريض الجزء النووي من الخلية إلى جرعة شعاعية أدنى. ولقد فشلت هذه الفائدة النظرية في التحول إلى شيء مادي، حيث كانت نسبة القصور الدرقي ٣٣٪ كما تم نشره.

ومن المشكلات الأخرى لمعالجة المفرطين درقياً بجرعات متدنية من اليود المشع، زيادة نسبة حدوث الأورام الدرقية. فكانت نسبة حدوث الأورام الدرقية الحميدة أعلى، بينما لم تكن هناك زيادة بارزة في نسبة حدوث سرطان الدرقية بين ٢٣٠٥٠ مريضاً بفرط الدرقية عولجوا بجرعة ٥٠٠٠ — ١٠٠٠٠ راد من يود^{١٣١}. (ولا يزال هناك ١٤٣٨ عقيدة مجسوسة لم يتم استقصاؤها في نهاية الدراسة^{٧٠، ٣٦}). فاحتمال نشأة كل من الغدومات والسرطانات الدرقية أكبر، عند المرضى المعالجين بجرعات قليلة من يود^{١٣١}^{٧٠، ٣٦}، كما ذكر براون^{١٧} سابقاً، أن جرعات الأشعة المتدنية يمكن أن تسبب أوراماً أكثر.

وبالرغم مما نشر عن ابيضاض الدم leukemia لدى المرضى الذين عولجوا بيود^{١٣١}، لا يظهر أن نسبة حدوثها، إذا بقيت جرعة يود^{١٣١} أقل من ١٥٠ ميكروكوري، أعلى من حدوثها لدى مصابين بمرض جريفز الذين لم يعالجوا بيود^{١٣١}^{١٦٥، ١٧٤، ٢٠٨}. وتستعمل الجرعات التي تزيد عن ١٥٠ ميكروكوري أحياناً للمصابين بسرطان درقي فقيلي،

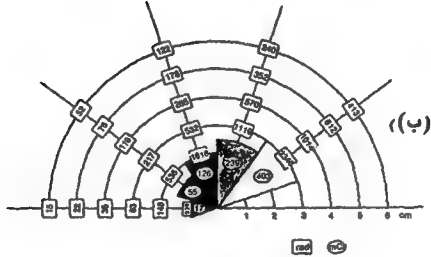
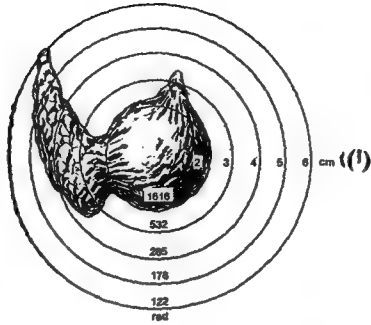
ويندر أن تستعمل في مرض الدراق السمي المنتشر.

واستعمل اليود المشع في معالجة مرضى الفطر الدرقي الناتج عن دراق عقيدي سمي أو عقيدة سمية منفردة. فالعقيدة السامة «الساخنة» تقبض معظم اليود المشع لأن النسيج الآخر مكبوت. إلا أن هناك مشكلة واحدة وهي أن النسيج الذي يحاذي عقيدة درقية سمية كبيرة، يتلقى جرعة إشعاع في المدى الذي يحفز السرطان، وهذه مغبة نظرية على الأقل (الشكل ٥ - ١٣). وقد نشرت دراسة حديثة عن التأثيرات بعيدة المدى لمعالجة العقيدات الدرقية التلقائية بيود ١٣١، فذكرت أن ٥٤% من هذه العقيدات بقيت مجسوسة، و ٩% زاد حجمها^{٦٤}. وقد حدث قصور درقي عند ٣٦% من هؤلاء المرضى. لذلك تبقى الجراحة العلاج الذي يوصى به لمعالجة معظم الدراقات العقيدية السمية، لأن قبض اليود المشع من قبل هذه الدراقات منخفض عادة، بينما تستطيع الجراحة استئصال الدراق العقيدي. وحقاً إن العملية الجراحية لمرضى العقيدات السمية المنفردة «الساخنة»، والتي يندر أن تكون سرطاناً، أمر سهل لأن العقيدة وحدها تحتاج إلى الاستئصال. لذلك يجب ترك المعالجة باليود المشع للمرضى الكبار في السن، أو لمرضى لا تحتل صحته المعالجة الجراحية أو يرفضها^{٦٤}.

وملخص ذلك أن اليود المشع طريقة مأمونة وفعالة في معالجة الفطر الدرقي، وأنها الطريقة المختارة للمرضى الكبار في السن المصابين بدراقات منتشرة صغيرة، أو للمرضى ذوي القبط المرتفع، أو لمرضى الفطر الدرقي الراجع بعد استئصال الدرقية دون الكامل. ويجب جعل جميع المرضى، باستثناء من هم بصحة ممتازة، أسوياء الدرقية قبل المعالجة بيود ١٣١، لأن السمية قد تنشأ بعد المعالجة، وتكون مصحوبة بلا تنظيمية قلبية cardiac arrhythmias وربما الوفاة^{١٥٩}. ويصبح جميع المرضى المعالجين بيود ١٣١ قاصري الدرقية بالفعل، في النهاية.

المعالجة الجراحية Surgical treatment

مع أن اليود المشع أكثر طريقة شائعة الاستعمال في معالجة المصابين بمرض جريفز في الولايات المتحدة، فإن لاستئصال الدرقية دون الكامل فوائد معينة. ويستدعي استئصال الدرقية عادة لمرضى الدراقات الكبيرة، والدراق السمي المتعدد العقيدات خصوصاً إذا كان قبض اليود المشع من قبل الدراق منخفضاً. وسبب ذلك أن جرعة يود مشع أكبر يجب استعمالها، كما أن اليود المشع لا يزيل الدراق.. والمرضى الآخرون المرشحون للاستئصال



الشكل ٥ - ١٣

١- شكل العلاقة المكانية بين الغنوم والغدة الدرقية. يفترض أن يكون حجم الدرقية وموقع العقيدة بحيث يبعد مركز العقيدة ٦ سم من حافة الفص المقابل. تستعمل الدوائر المتركزة لتشير إلى الجرعة في أماكن مختلفة من مركز عقيدة قطرها ٤ سم تتلقى ٣٠٠٠٠ راد من يود ١٣١. ب- الجرعة الشعاعية في نقاط تبعد ١ سم إلى ٦ سم من مركز عقيدة قطرها ٤ سم تتلقى ٣٠٠٠٠ راد من يود ١٣١. قطر العقيدة مبين في المنطقة المظلمة. الاشعاع في العقيدة، محسوب ميليكوري من يود ١٣١، مبين في الحيز البيضاوي، وجرعة جاما الشعاعية محسوبة براد في نقاط متباعدة من مركز العقيدة مبينة في المستطيلات.

(From Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Ann. Intern. Med. 86: 85. 1978)

الدرقية هم :

١. مرضى الدراق السمي الذي يسبب أعراضاً موضعية كالآلم وعسر البلع ، لأنه من المحتمل ألا تشفى الأعراض باليود المشع
٢. مرضى العقيدات « الباردة » داخل الغدة السمية لأن نسبة حدوث السرطان في هذه الغدد مساوية لها في عقيدات دراقات سوية درقياً^{١٨}
٣. مرضى يخشون التعرض للاشعة
٤. مريضات حوامل لم تتم السيطرة عليهن بأدوية مضادة الدرقية لأن غدة الجنين الدرقية المشعة معرضة لحدوث تغيرات ورمية فيما بعد بصورة أكبر^{٧٠}
٥. سيدات أكبر سناً (٣٠ — ٤٠ عاماً) يرغبن في الحمل بعد معالجتهم مباشرة ، لأن الجراحة أسرع طريقة تجعل المفردة درقياً سوية ، ولأن معظم الأطباء ينصحون بتجنب الحمل لمدة عام بعد المعالجة باليود المشع^{٢٧}
٦. مرضى بدون أعراض أو لا يستطيعون تناول الأدوية لأن حدوث قصور الدرقية بعد المعالجة باليود المشع أعلى منه بعد استئصال الدرقية دون الكامل^{١٣}

التحضير للمعالجة الجراحية Preparation for surgical treatment

يجب قبل استعمال أية معالجة اجتثاثية ، جعل كل المفرطين درقياً اسوياً درقياً بالفعل . ويتحقق هذا عادة بمعالجة هؤلاء المرضى بأدوية أميدات الثيون (بروبايل ثيو يوراسيل او ميثيمازول [تأبازول]) . وجرعة بروبايل ثيو يوراسيل المطلوبة تقرب من ١٠ أضعاف جرعة الميثيمازول (الجدول ٥ — ٤) . والفرق السريري الأكبر بين هذه المستحضرات هو أن مدة عمل الميثيمازول أطول من مدة عمل البروبايل ثيو يوراسيل ، ولهذا يوصف في البداية كل ٨ ساعات عادة ، وبعد أن يصبح المريض سوياً درقياً ، تعطى الجرعة مرة واحدة في اليوم ، (راجع القسم الاسبق عن أدوية مضادة الدرقية) . ويمكن بروبايل ثيو يوراسيل تحويل ت ٤ إلى ت ٣ خارج الدرقية أيضاً ، بينما لا يفعل الميثيمازول ذلك . ويجب أخذ بروبايل ثيو يوراسيل كل ٦ ساعات عن طريق الفم . ويستطيع المعالج السريري ، في مرضى الانسمام الطفيف ، الانتظار للتأكد من التشخيص قبل بدء العلاج ، وفي الانسمام الدرقي الشديد يعطى كايج بيتا الادرنالي B adrenergic blocker بروبرانولول (٥ — ٤٠ مغم أربع مرات يومياً عن طريق الفم) لمعالجة أعراض المرض .

و يضاف محلول لوغول Lugol's (يود في يوديد البوتاسيوم)، أو يوديد البوتاسيوم (٣ نقط مرتين يومياً عن طريق الفم) إلى أدوية مضادة الدرقية قبل العملية بعشرة إلى أربعة عشر يوماً، للاقلال من وعائية vascularity، وهشاشة الغدة. وكان بلامر عام ١٩٢٣ أول من أوصى باستعمال اليوديد الذي يحيط صنع وإطلاق هورمونات الدرقية ٢١٣، ٢٠٦ في معالجة مفرطي الدرقية قبل العملية.

وقد يوجد لدى أحد المرضى النادرين المرشحين للجراحة، تعداد خلايا بيضاء كلي متدنّ، أو تعداد محببات granulocyte كلي أقل من ١٠٠٠. وتستبعد المعالجة الجراحية في هؤلاء المرضى بسبب زيادة نسبة الالتهاب، حتى يزداد تعداد الخلايا البيضاء أو المحببات فوق ١٠٠٠.

أدوية بيتا الأدرينالية B ADRENERGIC MEDICATIONS

لقد عرف منذ سنوات عديدة أن المظاهر السريرية لفرط الدرقية توحى بازدياد النشاط الودي. وقد اشتملت المحاولات الأولى في معالجة فرط الدرقية على قطع الودي في الرقبة cervical sympathectomy^{١٠}، واستئصال الكظرية أو قطع عصبها^{٢٩}. وكانت طرق المعالجة هذه غير ناجحة. ولكنه تم تحقيق بعض النجاح باستعمال عدد من الأدوية التي تقلل من فرط النشاط الودي، وتشمل ريزيربين reserpine^{١٨}، وألفا ميثايل دوبا^{١١}، وجوانيشيدين^{٢٣}. واستعمل البروناتول pronathol أول كايح بيتا، بصورة مؤقتة بسبب مضاعفاته^{٢٠}. ولكن البروناتول الذي استعمل في البداية في معالجة مرضى نوبة الفرط الدرقي، أصبح الآن علاجاً مهماً في معالجة معظم مفرطي الدرقية. ورغم أن لكوابح بيتا تأثيراً محدوداً، أو معدوماً على المهام الدرقية^{١٦، ١٣٨، ١٥٦}، فقد أوصى باستعمالها بالمشاركة مع أدوية مضادة الدرقية الأخرى، و يوديد البوتاسيوم^{٥١}، أو بمفردها في التحضير للمعالجة الاجتثاثية^{٥٢، ١١٤، ٢٢١}.

وفوائد المعالجة بالبروناتول التي تم ذكرها هي :

١. اختصار كبير في الوقت اللازم لتحضير المريض للمعالجة الاجتثاثية
٢. مرونة أكثر في اختيار الوقت الملائم لاجراء الجراحة
٣. خفض وعائية الغدة الدرقية^{١١٤، ١٤٥}

٤. انخفاض فقدان الدم في أثناء العملية^{١١٤}

٥. زيادة مرونة الغدة الدرقية ومهولة تحريكها

ويخفف البرو برانولول بشكل دائم، من تسارع القلب، والرعدة، والقلق، والحيرة عند مرضى فرط الدرقية، كما يخفف في بعض الأحيان أعراض التعرق، وقلة احتمال الحرارة، واعتلال العضلات، وعلامات العينين الأدرينالية. إلا أنه لا يؤثر على استهلاك الأكسجين، والدراق، ولغظ الدرقية thyroid bruit، أو جحوظ العينين.

وقد أشار فيك Feek وزملاؤه^{١١٥} إلى أن الجمع بين يوديد البوتاسيوم والبرو برانولول قبل الجراحة، ربما كان التحضير الأمثل للمصابين بمرض جريفز. فقد لاحظوا أنه عندما عولج عشرة مرضى بالبرو برانولول (٨٠ مغم كل ٦ ساعات لفترة قبل العملية متوسطها ٤ أسابيع وتمتد من ١٧ - ٨٥ يوماً) مع يوديد البوتاسيوم (٦٠ مغم ٣ مرات يومياً لمدة ١٠ أيام) قبل العملية، كان هناك انخفاض كبير في مستويات الهرمون الدرقي في المرضى العشرة جميعهم. وفي تسعة من العشرة انخفض التيروتوكسين وثلاثي يود التيرونين الكلتيان في المصل إلى حدود المدى العادي، وكان هناك دليل على زيادة أو «أفلات» مستويات الهرمون الدرقي إلى المدى السمي لدى مريضين اثنين. وقد نشر ايميرسون Emerson واندرسون Anderson وهوارد Howard^{١١٦} سابقاً، أن ١٥٠ مغم يوديد بوتاسيوم يومياً أحدثت انخفاضاً في التيروتوكسين وثلاثي يود التيرونين الكلتيان في المصل خلال بضعة أيام، ولكنه ندر أن وصلت المستويات إلى المدى السوي درقياً، وفي بعض المرضى ارتفعت المستويات قبل نهاية الأيام العشرة من المعالجة. إن المعلومات الأخيرة تؤكد الانطباع بأن اليوديد بمفرده ليس تحضيراً ملائماً لمرضى فرط الدرقية.

وعموماً لا يوصى باستعمال البرو برانولول بمفرده كمعالجة رئيسية لمرضى فرط الدرقية المرشحين للجراحة، لأنه يفشل في إزالة تسارع القلب في أثناء الراحة حتى عند استعمال جرعات ١٦٠ مغم كل ٨ ساعات^{١١٧،١١٨}. وقد حدثت نوبات درقية thyroid crises أيضاً عند المرضى الذين تم تحضيرهم بالبرو برانولول فقط^{١١٩،١٢٠}. وهناك دلائل تجريبية توحى بانخفاض استجابة الجلوكوكورتيكويد إلى الاجتهاد الجراحي مع ميل نحو تدني السكر في الدم عند هؤلاء المرضى^{١٢١،١٢٢}. ويشيع تلف الكبد أكثر عندما يستعمل الهالوثين في تخدير حيوانات تتناول البرو برانولول وهي انسمامية درقياً^{١٢٣}، إلا أن هذا لم يلاحظ

و بسبب سلامة استعمال الطريقة العادية المؤكدة في تحضير مرضى السمية الدرقية للجراحة بأמידات الثيون واليوديد ، فأنني أوافق فيلي Feely وزملاءه^{٩٧} بأن البروبرانولول بمفرده لا يمكن أن يوصى به ، خصوصاً في مرضى السمية الدرقية الشديدة . ومع هذا فإن الجمع بين البروبرانولول واليوديد مفيد جداً خصوصاً للمرضى الذين لديهم حساسية لأמידات الثيون ، أو لمرضى بدون أعراض ولا يلتزمون بأخذ الدواء كما يوصف لهم ، أو للمرضى الذين يصعب جعلهم أسوياء درقياً قبل العملية .

وعندما يستعمل البروبرانولول في تحضير مريض مفرط درقياً للجراحة ، يجب استمرار الدواء لمدة ثلاثة أيام بعد العملية على الأقل ، لأن الحياة النصفية لتيروكسين هي حوالي اسبوع ، بينما الحياة النصفية للبروبرانولول هي حوالي ساعتين إلى أربع ساعات ، لذلك فإن احتمال حدوث نوبة درقية كبير بالرغم من استئصال الدرقية المسبق^{١٧٩،٤٨} . ويعطى المرضى المحضرون بالبروبرانولول الدواء مع رشفة ماء عندما يستعدون لغرفة العمليات ، وهذا يعني عن إعطاء البروبرانولول في الوريد في أثناء العملية . وعندما يصبح ضرورياً إعطاء البروبرانولول في الوريد في أثناء العملية بسبب تسارع القلب أو ارتفاع الحرارة ، يجب إعطاء جرعات صغيرة معيرة (حوالي ٥ - ١ مغم مع مراقبة تخطيط القلب) . ويحدث أكبر مفعول للدواء بعد إعطائه بدقائق^{١١٧} . وقد يفضل النادولول nadolol كإباح بيتا ذو التأثير الطويل المفعول ، عن البروبرانولول ، لأن فترة عمله أطول (حياته النصفية ١٤ - ١٧ ساعة ويمتد تأثيره العلاجي إلى ٢٤ ساعة على الأقل)^{١١٩،٤٩} . ولكن المعلومات عن سلامة النادولول لا تزال محدودة جداً حتى يوصى باستعماله .

و ينهى عن إعطاء البروبرانولول وكوابح بيتا الأخرى في معالجة المصابين بالربو وأمراض المجاري الهوائية الانسدادية ، لأن هذه الادوية تزيد بشكل كبير ، مقاومة الرئة عند هؤلاء الأشخاص . كما ينهى عن استعمالها أيضاً ، في معالجة المصابين ببطء القلب الجيبي sinus bradycardia ، والمصابين بهبوط القلب ذي النتاج المنخفض low output cardiac failure ، لأنها تزيد هبوط القلب سوءاً . ولا يوصى بالبروبرانولول أيضاً للمرضى الذين يعالجون بأدوية مضادة الاكتئاب ، مثل محبطات ثلاثي الأكسجين الحلقي أو أحادي أمين الأكسيداز tricyclic or monoamine oxidase inhibitors ، لأنه

ربما يسبب فرط ضغط شديداً^{١٤٣}. وفي أغلب الأحوال يجب عدم إعطاء البرو برانولول لمدة طويلة من الوقت في أثناء الحمل، لأنه يعبر المشيمة، وربما زاد من نشاط الرحم، وأخر محو العنق cervical effacement، وأدى إلى إطالة الحمل وإطالة الوضع^{٢٠٤،٩}. وأهم من ذلك فانه يمكن أن يضعف تنفس الجنين في أثناء الولادة، إضافة إلى ذلك فهو يؤدي إلى مشيمة صغيرة، وإلى تدني السكر الدموي في الجنين، وإعاقة نمو الجنين، وإلى خلل في الاستجابة إلى عوز الأكسجين^{١٩٩،٩١}.

المعالجة الجراحية Surgical treatment

إن مزايا معالجة الفوط الدرقي جراحياً، إذا توافر إجراء استئصال درقي دون الكامل وكان كافياً، هي السيطرة على فرط الاستقلاب في مرض جريفز بشكل أسرع من اليود المشع، والامكانية الأكبر في جعل المريض وابقائه سوياً درقياً. إلا أن هناك اسئلة عديدة يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار منها :

١. ما هو حجم الدرقية الباقي الذي يجب الابقاء عليه للاقلال من حدوث فرط درقي راجع أو متيق، والافلال من نشوء قصور درقي؟
٢. ما هي العوامل الأخرى التي تؤثر على حدوث قصور الدرقية بعد استئصال الدرقية دون الكامل؟

القصور الدرقي أو الفوط الدرقي الراجع أو المتبقي

HYPOTHYROIDISM OR RECURRENT OR PERSISTENT

HYPERTHYROIDISM

اختيار حجم الدرقية الباقي

SELECTING THE SIZE OF THE THYROID REMNANT

إن نسبة حدوث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية لمعالجة الفوط الدرقي التي تم ذكرها، تتراوح بين ٩،٢% و ٤٨،١٤٠%^{١٤٢،١٤٠}. ويعتمد الاختلاف الكبير في حدوثه على العوامل الآتية مرتبة حسب أهميتها :

١. الحجم الباقي
٢. طريقة إجراء العملية

٣. درجة الارتشاح الليمفاوي
٤. نشاط المناعة الذاتية وعيارات أجسام مضادة الدرقية
٥. تعريف قصور الدرقية.

إلا أن هناك عوامل أخرى لا يبدو أن لها تأثيراً على حدوث قصور الدرقية. وهي :

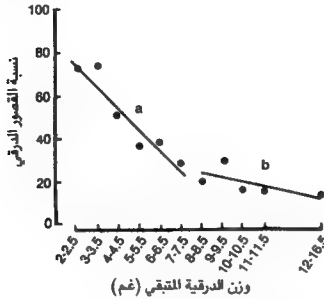
١. مدة المعالجة بأدوية مضادة الدرقية
٢. حجم الدراق
٣. فصيلة الدم
٤. العمر (باستثناء إمكانية نسبة رجعة أكبر عند الاطفال)

هناك قليل من الشك بأن حجم الدرقية الباقي مهم؛ إذ ينشأ قصور درقي لدى جميع المرضى المعالجين باستئصال درقي كامل. ويستعمل استئصال الدرقية الكامل أحياناً في معالجة المرضى الذين لديهم سرطان درقي متزامن، و / أو المرضى الذين لديهم جحوظ عيني شديداً بسبب اعتلال الغدد الصماء^{١٦٢،٢٦}. وقد بين ميتشي Mitchie^{١٤٢} العلاقة المباشرة بين صفر حجم الدرقية الباقي ونشوء القصور الدرقي، على الأقل بالنسبة للبواقى التي تتراوح بين ٢ و ٧ر٥ غم (الشكل ٥ - ١٤). أما بالنسبة للمرضى الذين تتراوح درقياتهم الباقية بين ٧ر٥ و ١٦ر٥ غم، فالعلاقة ضعيفة بين صفر حجم الدرقية الباقي نسبياً والقصور الدرقي بعد العملية. وكما هو متوقع، ينشأ القصور الدرقي لدى قلة من مرضى الدرقيات الباقية الكبيرة^{١٤٢}. وقد أثبت باحثون آخرون هذه المعلومات*.

والمشكلة الرئيسية التي تواجه الجراح هي : أنه بالرغم من أن الدرقيات الباقية الأكبر حجماً تقلل بصورة كبيرة من نشوء القصور الدرقي فيما بعد، فإنها تزيد من فرصة حدوث فرط درقي راجع أو متبق. وهكذا أشار كرايل Crile وماكولا McCullagh^{٣٠} إلى أن نسبة حدوث القصور الدرقي تتناسب تناسباً عكسياً مع الحجم الباقي، وأن نسبة حدوث الفرط الدرقي الراجع يتناسب تناسباً طردياً معه. وهذا صحيح بالتأكيد عندما تكون الدرقية الباقية صغيرة جداً أو كبيرة جداً، وليس صحيحاً بالضرورة بالنسبة للاحجام الباقية التي تتراوح بين ٤ و ١٠ غم.

* انظر المراجع ١٦، ٢٥، ٤٩، ٧١، ١٥٤.

(٩)



الشكل ٥ - ١٤

علاقة القصور الدرقي مع حجم الدرقي المتبقية: أ- ٢ الى ٧.٥ غم (انحدار ٩٦٪ غم). ب- ٨ الى ١٦.٥ غم (انحدار ٩١٪ غم).

(From Michie, W.: Br. J. Surg. 62: 673, 1975, by permission Butterworth and Co. [publishers] Ltd.)

وذكر كولك Kalk وزملاؤه^{١٣} أنه كان لدى ٥٠٪ من المرضى الذين حدث عندهم فرط درقي راجع، درقية باقية أكبر من ٢٠ غم، وأن انتكاس ٥ من ٦ مرضى (٨٣٪) تم خلال سنة. وقد سجل ماكيوشي Makiuchi وزملاؤه^{١٢٦} نسبة الهدأة remission rate بين مجموع ٤٣٣ مريضاً بفرط درقي، فكانت ٩٢.٤٪ لدى ٢٧٧ مريضاً، درقيتهم الباقية تعادل ١٠ غم أو أقل؛ و ٨٤.٣٪ لدى ١٤٠ مريضاً، درقيتهم الباقية تعادل ١١ - ٢٠ غم؛ و ٣٣.٣٪ بين ١٢ مريضاً، درقيتهم الباقية أكبر من ٢١ غم. لهذا لا يوجد مبرر لترك جزء باق أكبر من ١٠ غم.

وقد لاحظ أولسن Olsen ونيشياريس Nishiyaaris وجرابر Graber^{١٥٧} أن ٨٨٪ من القصور الدرقي ينشأ قبل مرور عام لدى المصابين بمرض جريفز الذين عولجوا باستئصال درقي دون الكامل، وأن ٩٩٪ منه ينشأ قبل مرور عامين. وبالرغم من أن عدة باحثين يوافقون على أن الاتجاه نحو القصور الدرقي قليل أو معدوم بعد نهاية العامين الأولين الذين يليان استئصال الدرقية دون الكامل*، فإن بعض التقارير تشير إلى أن هذا الاتجاه يبقى

* انظر المراجع ٢٥، ٧٤، ٨٢، ١٢٦، ١٥٤.

مستمراً لعدة سنوات بعد العملية، بزيادة سنوية تتراوح بين ٠.٧% و ١.٧%^{١٣، ١٤}. وأوحى بيچ Pegg^{١١} بأن هناك ميلاً طبيعياً نحو الانخفاض التدريجي في المهام الدرقية يتجه صوب القصور الدرقي لدى بعض المرضى المصابين بمرض جريفز، وأن استئصال الدرقية دون الكامل يجعل المسار الطبيعي للمرض فقط. إن هذا الافتراض يتفق مع نشوء القصور الدرقي الملحوظ لدى بعض المرضى الذين عولجوا بأدوية مضادة الدرقية وحدها^{٢١٤}.

وقد أوضح جرين Green وويلسون Wilson^{٧١} الارتباط بين الارتشاح الليمفاوي المشاهد في الدرقية، والقصور الدرقي في وقت لاحق بعد العملية. ووجد بليشييه — تافت Blichert-Toft وزملاؤه^{١٦} ارتشاحاً ليمفاوياً كبيراً عند خمسة (٤٢%) من مرضاهم الاثني عشر الذين نشأ لديهم قصور درقي. وهكذا يبدو أن هناك احتمالاً للاتجاه نحو القصور الدرقي بعد العامين الأولين من استئصال الدرقية دون الكامل، ولكن نسبة حدوثه منخفضة (الشكلان ٥ — ١١ و ٥ — ١٢). كما يبدو أن هناك علاقة بين عيانات أجسام مضادة الدرقية (اختبار تثبيت المتممة واختبار الخلايا الحمراء المتسففة complement fixation and tanned red cell tests) وبين نشوء القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية أيضاً^{٨٨}. ولقد تأكدت الدراسات التي تربط درجة الارتشاح الليمفاوي وظواهر المناعة الذاتية بنشأة القصور الدرقي، من باحثين آخرين^{١٦، ٨٨، ٢٢٠}. إن هذه الدراسات مهمة، لإمكانية قدرتها على التنبؤ، وإرشاد الجراح إلى المقدار الذي يجب استئصاله من الدرقية.

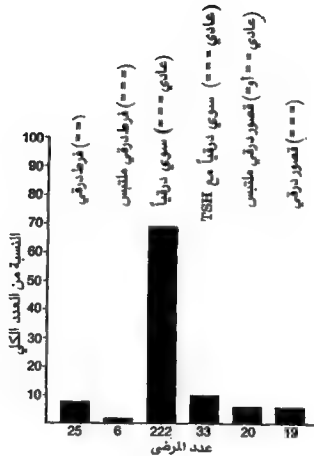
ولاحظ تودليفسون Thjodleifsson وزملاؤه^{١٢٩} أن نسبة حدوث القصور الدرقي لدى المرضى بعد العملية في أبرددين في اسكتلندا الفقيرة باليود، أعلى خمس مرات منها لدى المرضى في آيسلندا الغنية باليود. كان هذا بالرغم من الحقيقة بأن الطرق المستعملة جراحياً وحجم الدرقية الباقي، كما هو واضح، متماثل في المنطقتين. ويوحى هذا التقرير بأن العوامل البيئية قد تكون مهمة في نشأة القصور الدرقي بعد العملية. ورغم أن اليود كان العامل البارز المسبب لهذا الفرق، فقد أشارت دراسة لاحقة من منطقتين في الدانمارك إلى أن حدوث القصور الدرقي لم يختلف كثيراً بين المناطق الفقيرة والغنية باليود^{١٢٢}.

وعمر المرضى، واصابتهم إما بدراق منتشر، أو سمي عقيدي مهم أيضاً. وهكذا

فان القصور الدرقي نادر بعد إزالة عقيدة درقية «ساخنة» ذاتية وظيفياً ، باستئصال الكتلة أو باستئصال فص جزئي أو كامل . وهناك نقاش حاد عما إذا كان حدوث القصور الدرقي عند مرضى الدراق العقيدي السمي أعلى^{٤٨} ، أو أدنى^{١٢٣} منه عند المصابين بمرض جريفز (دراق سمي منتشر) . وإنني أفضل ترك جزء باق أكبر بعض الشيء عند المرضى بدون أعراض المصابين بأي من مرض جريفز أو دراق عقيدي سمي لتجنب حدوث قصور درقي واضح . ويوصى باستعمال الهورمون الدرقي من قبل المرضى الذين لديهم أعراض والمصابين بدراق عقيدي سمي ، بغض النظر عن المهام الدرقية بعد العملية ، وذلك للسبب نفسه الذي من أجله يوصى باستعمال الهورمون الدرقي من المرضى المصابين بدراق عقيدي غير سمي ، وهو منع حفز الموجة الدرقية TSH للنسيج الدرقي الباقي .

إن تعريف القصور الدرقي ومدة المتابعة مهمان أيضاً . فهكذا أوضح Taft وزملاؤه^{١١٥} أنه بالرغم من أن مستويات ت_٣ وت_٤ في المصل ، ربما كانت متدنية موحية بقصور درقي في البداية (حتى ٦ أشهر بعد العملية) ، فإن هورمونات الدرقية تعود إلى المستويات العادية لدى كثير من هؤلاء المرضى قبل مضي ٦ أشهر من العملية . وقد ذكر ماكيوشي Makiuchi وزملاؤه^{١٢٦} أن مستويات ت_٣ وت_٤ المصلية كانت أدنى ما يمكن ، بعد حوالي شهر من الجراحة على الدرقية ، وأن مستويات الموجة الدرقية المصلية كانت أعلى ما يمكن بعد ٣ أشهر من العملية ، ولكن هورمونات الدرقية عادت إلى المستويات العادية بعد ١٢ إلى ١٥ شهراً من العملية . لذلك فإن المرضى المشخصين قاصرين درقياً بعد أشهر من العملية مشمولون على الغالب ضمن مجموعة المرضى الذين حكم عليهم بالقصور الدرقي ، بالرغم من أنهم يصبحون أسوياء درقياً إذا ما توبعوا لمدة أطول .

وقام نوتشي وموراكامي ونوتشي^{١٥٤} بدراسة ٣٢٥ مريضاً بعد ٤ — ١٣ عاماً من إجراء استئصال درقي دون الكامل لمعالجتهم من مرض جريفز . وقد وجدوا فرطاً درقياً متبقياً أو راجعاً لدى ٧٧% منهم ، وقصوراً درقياً جلياً لدى ٥٨% منهم ، وفرطاً درقياً ملتبساً عند ١٨% منهم ، وقصوراً درقياً ممكناً عند ٢٢% منهم ؛ وكان ٦٨٣% منهم أسوياء درقياً ، و ١٠٣% منهم أسوياء درقياً ومستويات الموجة الدرقية عندهم مرتفعة (الشكل ٥ — ١٥) . ثم قاموا بإعادة دراسة ١٨٦ مريضاً منهم بعد ١٨ شهراً ، مستعملين تصنيف المهام الدرقية نفسه . ووجدوا تغيراً في المهام الدرقية عند ٤٦ مريضاً (٢٤%) ، فتحسنت عند ٣٢



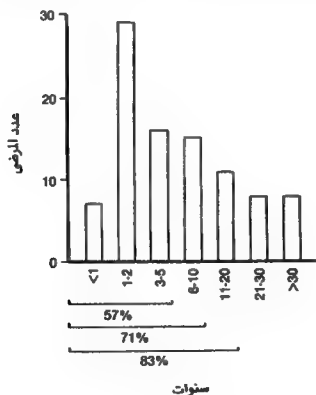
الشكل ٥ - ١٥

المهام الدرقية بعد استئصال الدرقية دون الكامل. (بناء على معلومات من
Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi, A.:68:105, 1981).

مريضاً يشملون مريضاً واحداً كان لديه قصور درقي جلي، وسبعة مرضى كان لديهم قصور درقي ممكن، حيث أصبحوا أسوياء الدرقية تلقائياً. وقد حفظت جميع عينات الدم المأخوذة في أثناء الدراستين، ثم قيس في وقت واحد لاستبعاد الخطأ المخبري أو الاختلاف بين المقاييس كسبب للفروقات الملحوظة. إن هذه الدراسة مهمة لأنها تبين إمكانية تغير المهام الدرقية بعد أربع سنوات من الجراحة، تماماً كما يحدث قبلها.

وبالرغم من أن معظم حالات القصور الدرقي تحدث خلال عامين من المعالجة الجراحية، فإن مثل ذلك لا يمثل حالة الفرط الدرقي الراجع. فهكذا لاحظ كوك Kalk

وزملاؤه^{١٣} أنه بين ٩٤ مريضاً مصابين بفرط درقي راجع، حدثت الرجعة لدى ٥٧٪ منهم خلال ٥ سنوات، ولدى ٨٣٪ منهم قبل مرور ٢٠ عاماً (الشكل ٥ - ١٦). وهناك قليل من الشك بأن نسبة الرجعة عند المرضى الذين لديهم درقية باقية كبيرة كانت أعلى، إلا أن ترك جزء باق صغير لا يحول دون الرجعة عند بعض المرضى. وهناك دلائل تفيد بأن مرضى الفرط الدرقي الراجع، خصوصاً إذا رجعت الحالة بعد ترك درقية باقية صغيرة فقط، مؤهلون لرجعة ثانية إذا عولجوا بالجراحة. وهكذا حدثت رجعة أخرى عند عشرة مرضى ذكرهم مكلارتي McLarty وزملاؤه^{١٤} وعند خمسة مرضى ذكرهم هيدلي Hedley وزملاؤه^{١٥}، بعد استئصال الدرقية مرتين أو أكثر. وعلى أية حال، تمت استجابة هذه الغدد إلى اليود المشع. أما الذين لم تتم السيطرة على الفرط الدرقي عندهم بعد جرعة أو أكثر من اليود المشع، فغالباً ما استجابوا بسهولة لاستئصال الدرقية دون الكامل. ولقد عالجت عشرة من هؤلاء المرضى جراحياً بسبب فرط درقي متبق أو راجع بعد اليود المشع، ولم تظهر لدى أي



الشكل ٥ - ١٦

فرط الدرقية الراجع عند ٩٤ مريضاً.

(بناء على معلومات من Kalk, et al.: Lancet, 1:291, 1978)

منهم رجعة أخرى، بالرغم من أن عدداً منهم أصبحوا قاصرين درقياً.

وأفضل وقت لتقييم المهام الدرقية هو بعد ٦ أشهر من العملية الجراحية. فإذا كانت مستويات ت٤ وت٣، والموجهة الدرقية عادية لدى المرضى في ذلك الوقت، فإنهم سيقبضون أسوياء درقياً على الغالب. وإذا كانت مستويات ت٤ وت٣ عادية، ولكن مستويات الموجهة الدرقية مرتفعة، فسينشأ لدى بعض هؤلاء المرضى قصور درقي في النهاية، بينما يبقى البعض الآخر سوياً درقياً^{١١٨}. وإذا كانت الموجهة الدرقية مرتفعة وأجسام مضادة الدرقية مرتفعة أيضاً، عندها تكون الفرصة مهيأة أكثر ليصبح المريض قاصراً درقياً^{٤٩}.

وعند اختيار الحجم المناسب للدرقية الباقية، يجب أن يأخذ الجراح النتيجة النهائية المتوخاة بعين الاعتبار. إن درقية باقية تعادل ٨ غم تؤدي إلى أعلى نسبة من الأسوياء درقياً^{١٤٣}. وهذا الحجم الباقي هو المطلوب بالتأكيد لمريض بدون أعراض يحتمل ألا يأخذ الأدوية الدرقية إذا نشأ لديه قصور درقي. ومن ناحية أخرى، إذا رغب الجراح في تجنب الفطر الدرقي الراجع، يترك عندئذ ٤ غم أو أقل كدرقية باقية، أو أكثر من ذلك، يجري استئصالاً درقياً كاملاً. ويوصى بترك درقية باقية أكبر عند المرضى الذين لديهم عيارات مرتفعة من أجسام مضادة الدرقية، أو ارتشاح ليمفاوي واسع. وسيصبح بالامكان، عندما يعرف سبب مرض جريفز، معرفة طريقة أدق لتقدير الحجم الباقي الأنسب.

استئصال الدرقية دون الكامل SUBTOTAL THYROIDECTOMY

تشمل الخطوات الجراحية لمعالجة الفطر الدرقي، إزالة كل النسيج الدرقي عادة، ما عدا ٤ — ٩ غم. ويجري معظم الجراحين استئصالاً درقياً دون الكامل على الجانبين (الباب التاسع).

وعندما أجري استئصالاً درقياً لمصاب بمرض جريفز، أقوم بإجراء استئصال فص كامل مع البرزخ على جانب واحد، ثم أجري استئصال فص دون الكامل على النسيج المتبقي. وبالرغم من أن هذه الطريقة تستغرق مدة أطول، إلا أنها تسمح بترك جزء باق أكبر على جهة واحدة، فيكون العصب الراجع عموماً، في مأمن في جهة الاستئصال الجزئي،

لأن التشريح لا يمتد كثيراً إلى الجانب، لدرجة تسمح بإيذاء عصب الحنجرة الراجع أو الغدة الدرقية.

وهكذا فإن المعالجة الجراحية للغدة الدرقية الفعالة، ناجمة جداً، وهي الطريقة التي تجعل المريض وتبقيه سوياً درقياً في أغلب الأحيان. وبالرغم من أن المضاعفات مثل بحّة الصوت المستديمة (نتيجة إيذاء عصب الحنجرة الراجع)، أو القصور الدرقي (نتيجة إيذاء أو احتباس دم الغدد الدرقية) يمكن أن تحدث، فإنها نادرة (أقل من ٣٪).

اعتبارات خاصة SPECIAL CONSIDERATIONS

الحمل وفرط الدرقية Pregnancy and hyperthyroidism

إن لدى ٠.٧٥٪ من السيدات الحوامل فرطاً درقياً عندما يتم الاختصاب، أو ينشأ هذا الاضطراب في أثناء الحمل^{١١}. ويسبب الحمل نفسه تغيرات فسيولوجية عديدة في المهام الدرقية، التي يمكن أن تماثل الظواهر السريرية لفرط الدرقية، مثل: الدراق وزيادة نسبة الاستقلاب والخفقان وتسارع القلب وعدم الاستقرار العاطفي وقلة تحمل الحرارة^{٢٠}. لذلك يصعب وضع التشخيص، وغالباً ما يكون متأخراً. إلا أن هناك ظواهر سريرية معينة تساعد في وضع التشخيص القطعي – ارتشاح العينين، والتغيرات الجلدية، ولغط فوق الغدة الدرقية، ورعشة دقيقة، وارتفاع ضغط النبض.

وترتفع مستويات ت٤ وت٣ المصلية في أثناء الحمل، بسبب وجود مستويات مرتفعة من جلوبيولين رابط التيرونين TBG^{٣١}. إلا أن هورمونات الدرقية الحرة لدى السويات درقياً تبقى عادية، بينما تزداد عند المصابات بالفرط الدرقي^{١٩٧}.

وعندما يتم تشخيص الفرط الدرقي عند الأم، يمكن معالجته بأمان بأدنى جرعة من الميثيمازول أو البرو بابل ثيو يوراسيل، تبقي المريضة سوية درقياً^{١٨٩}. ويجب أن تخفض أدوية مضادة الدرقية في أثناء الأسابيع الستة الأخيرة من الحمل، لأن هذه الأدوية تعبر المشيمة، بينما لا يفعل ت٤ وت٣ ذلك عادة^{٢١}. وبما أن أدوية مضادة الدرقية تعبر المشيمة وتؤثر على درقية الجنين، فإن الموجهة الدرقية TSH تزداد عند الجنين وقد يسبب ذلك حدوث دراق وليدي^{٣٢}. ويحدث إملاص stillbirth أو إجهاض عند حوالي ١٢٪ من السيدات الحوامل^{١١} اللاتي عولجن بأدوية مضادة الدرقية. وتفرز أدوية أميدات الثيون في

الحليب من الشدي أيضاً، لذلك يجب على الأم التي تتناول أدوية مضادة الدرقية ألا ترضع.^{٤٢}

ويمكن استعمال البروبرانولول مؤقتاً في معالجة الفرط الدرقي في أثناء الحمل، ويجب ألا يستعمل باستمرار، لأنه كما ذكر سابقاً يؤدي إلى تخلف النمو داخل الرحم، وتدني السكر في الدم، وبطء القلب.^{٢٢} كما يجب عدم استعمال بيركلورات و يوديدات البوتاسيوم في أثناء الحمل لأنها من الممكن أن تسبب دراقاً وليدياً مما يؤدي إلى انسداد الرغامى (القنطرة الهوائية).^{٤٢} ومع ذلك يمكن استعمال اليوديد لمدة ١٠ - ١٤ يوماً في تحضير الأم الحامل لاستئصال الدرقية. واستئصال الدرقية في أثناء أثلوث الحمل الثاني هو العلاج المفضل للمفرطات درقياً اللائي يحتجن إلى كميات كبيرة من أدوية مضادة الدرقية لجعلهن وابقائهن سويا درقياً. إن الفرط الدرقي غير المعالج، أو الذي عولج معالجة غير وافية، يؤدي أحياناً إلى ولادة مبكرة.^{٢١} ويجب على المريضة بعد استئصال الدرقية دون الكامل تناول تيروكسيني المعاوز حتى الوضع، لمنع خطر حدوث قصور درقي عند الأم. ويمنع استعمال اليود المشع تماماً في أثناء الحمل، لأن يود ١٣١ يعبر المشيمة. وتحتجز درقية الجنين يود ١٣١ بعد الأسبوع الثاني عشر من الحمل، وأنسجة الجنين حساسة لأذى الاشعاع أكثر من أنسجة البالغين.^{٣٧،٢١} وإن المولودين لأمهات حملن المدة كاملة وعولجن بأدوية مضادة الدرقية، معرضون أيضاً لخطر حدوث فرط درقي وليدي^{١٧١،١٧٠،١٩٧}. ويحدث هذا أكثر ما يمكن عند المولودين حديثاً لأمهات ذات مستويات مرتفعة من أجسام مضادة منبهة للدرقية (أم م د)، أو جلوبيولين مناعي منبه الدرقية (ج م م د)، أو لأمهات لديهن جحوظ شديد في العينين ووذمة مخاطية أمام الساق pretibial edema^{١٩٧}.

فرط الدرقية عند الاطفال Hyperthyroidism in children

ينتج فرط الدرقية الوليدي عن عبور جلوبيولينات المناعة المنبهة للدرقية (ج م م د) المشيمة من الأم إلى الجنين^{٣٤، ١٣٩}. ويمكن أن يكون لدى هؤلاء الرضع دراق، وجحوظ عيني، ووذمة مخاطية أمام الساق، وظواهر فرط درقي سريري^{١٧١، ١٧٠، ١٩٧}. وتكون مستويات ج م م د مرتفعة عادة عند كل من الأم والرضيع، وقد تبقى كذلك لمدة قد تطول إلى ٦ أشهر^{٢١}. ويجب أن تشمل معالجة الفرط الدرقي الوليدي استعمال أدوية مضادة

الدرقية، التي يجب أن تستمر عادة لمدة أشهر، أو حتى تنخفض مستويات ج م د أو الاجسام المضادة منبهة الدرقية أم د. والفرط الدرقي، باستثناء الفرط الدرقي الوليدي، ليس شائعاً دون سن خمس سنوات، ولكنه شائع أكثر من ذلك بين ١١ و ١٦ سنة^{١٥٠}.^{١٧٨}. وكما هو عند البالغين، فإن ٧٥٪ من الأطفال المصابين به من الاناث^{١٥٠}،^{١٧٤}.

و يغلب أن يكون لدى الاطفال المصابين بمرض جريفرز، طفرة نموسريعة، وأعراض عدم استقرار عاطفي، ونشاط متزايد، وصعوبة في التركيز، وأحياناً فشل في النمو^{١٥٠}. وغالباً ما يكون عمر العظم متقدماً^{٨٧}. وتشمل معالجة الأطفال المصابين بالفرط الدرقي أدوية مضادة الدرقية و/أو استئصال الدرقية دون الكامل. ويجب استبعاد اليود المشع. ففي أحد التقارير عن ٢٣ طفلاً ومراهقاً عولجوا بيود ١٣١، كان هناك أربع رجعات، وعلى الأقل خمس حالات قصور درقي، ونشأ لدى مريض واحد سرطان درقي حليمي فيما بعد^{١٥٢}.

ويجب الاحتفاظ باليود المشع لمعالجة الأطفال المفرطين درقياً، الذين عولجوا بدون نجاح بأدوية مضادة الدرقية والجراحة.

النوبة الدرقية Thyroid storm

إن النوبة الدرقية ليست شائعة هذه الأيام كما كانت عليه في السابق، بسبب التشخيص المبكر وطرق معالجة الفرط الدرقي الأفضل. وتتميز النوبة الدرقية بدرجة حرارة تزيد عن ١٠٠ ف، وتسارع في القلب يزيد عن ١٣٠، وظواهرسمية متفاقمة، وخلل في نشاط الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي لدرجة تهدد الحياة^{١٢٩}،^{١٣٠}. وكانت النوبة الدرقية تحدث في السابق بعد عمليات الدرقية للمصابين بمرض جريفرز. أما اليوم فإن النوبة الدرقية تحدث فجأة عند مرضى فرط درقي لم يسبق علاجه، عندما يتعرضون إلى إجهاد بدني، وإنتان، وحادث، أو إلى عمليات جراحية غير درقية. وقد وصلت نسبة الوفاة قبل ١٩٢٣ إلى ١٠٠٪، ولكنها انخفضت إلى ٦٥٪ باستعمال اليوديد، وإلى أقل من ٤٠٪ باستعمال أدوية أميدات الثيون. كما قلل استعمال الستيرويدات والعوامل حالة الودي sympatholytic agents نسبة الوفاة إلى أقل من ١٠٪.

وتشمل معالجة النوبة الدرقية :

١. معالجة السبب المهيح كتصريف دمل
٢. استعمال الاكسجين
٣. التبريد بكمادات ثلجية واستعمال التورازين thorazine للاقلال من الرعدة
٤. هيدروكورتيزون (على الاقل ٣٠٠ مغم يومياً)
٥. محلول يوديد لوجول Lugol's iodide (١ - ٣٠ نقطة يومياً ، أو يود بالوريد ١ غم كل ٨ ساعات) ، لحصر قبط اليود ، وأهم من ذلك ، لحصر إطلاق الهورمون الدرقي من الغدة الدرقية
٦. كوابح بيتا B blockers ، مثل البروبرانولول ٤٠ - ١٠٣ مغم / كغم
٧. بروبايل ثيويوراسيل (٦٠٠ مغم مباشرة و ٢٠٠ مغم كل ٦ ساعات فيما بعد) ١٢٨،١٢٥،٣٥ ، لاحباط صنع الهورمون الدرقي والاقلال من تحويل ت ٤ إلى ت ٣ خارج الدرقية .

وفي حالات نادرة، يجب تفريق النوبة الدرقية من فرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia ؛ إذ ليس لدى مرضى فرط الحرارة الخبيث، دراقات في العادة، وإنما لديهم اعتلال عضلي عائلي كامن، بسبب عيب وظيفي في إطلاق الكالسيوم أو ربطه إلى الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum . وتصل نسبة الوفاة في فرط الحرارة الخبيث إلى ٦٠٪، ويتميز بنخر في العضلات، وفرط الحرارة، وتسارع القلب، وتسارع التنفس، وزراق cyanosis . والعلاج المفضل لمعالجة فرط الحرارة الخبيث هو دانترولين dantrolene ، الذي يجب إعطاؤه في الوريد بتسريب سريع ومستمر وبجرعة دنيا تقدر بمغم واحد / كغم، و يستمر حتى تخف الأعراض أو حتى يتم إعطاء جرعة كلية قصوى تعادل ١٠ مغم / كغم .

ملخص

SUMMARY

ينتج الفرط الدرقي عادة عن مرض جريفز أو عن دراق عقيدي سمي ، ولكنه ينتج عن حالات مختلفة أخرى أيضاً . وتوحي الظواهر السريرية بالتشخيص ، وقد تكون واضحة

أو مستترة، ويتأكد التشخيص بقياس ارتفاع في مستويات ت ٣ وت ٤ في المصل، وزيادة في قبط اليود المشع. ويساعد على التأكد من التشخيص لدى بعض المرضى، اختبار عمرة التيروتروبين TRH test، واختبار كبت ت ٣ T3 supression test، أو تسجيل زيادة في مستويات جلوبيولينات المناعة منبهة الدرقية ج م م د TSI، أو أجسام مضادة الدرقية. وحالما يتم وضع التشخيص، يكون العلاج في البداية، بأدوية مضادة الدرقية، وقد يكون فعالاً في مرضى الدراقات الصغيرة، ولكن معظم المرضى يحتاجون فيما بعد إلى علاج قطعي بالجراحة أو اليود المشع. واستئصال الدرقية دون الكامل أسرع طريقة تجعل المريض سوياً درقياً. وعدد المرضى الذين يبقون أسوياء درقياً بعد المعالجة باستئصال الدرقية دون الكامل، أكبر منهم بعد المعالجة باليود المشع. ومع هذا فإن اليود المشع فعال جداً، وتصحبه مضاعفات قليلة، إضافة إلى القصور الدريقي.



1. Abraham, A.S., Atkinson, M., and Roscoe, B.: Value of ankle-jerk timing in the assessment of thyroid function, *Br. Med. J.* 1:830-833, 1966.
2. Adams, D.D., and Kennedy, T.H.: Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:47-51, 1971.
3. Adams, D.D., and Purves, H.D.: Abnormal responses in the assay of thyrotropin, *Proc. Univ. Otago Med. Sch.* 34:11-12, 1966.
4. Alexander, W.D., Harden, R. McG., and Shimmis, J.: Thyroidal suppression by triiodothyronine as a guide to duration of treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs, *Lancet* 2:1041-1044, 1966.
5. Alexander, W.D., et al.: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30:540-543, 1970.
6. Ali, K.: Hypokalaemic periodic paralysis complicating thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* 2:503-504, 1973.
7. Astwood, E.B.: The use of antithyroid drugs during pregnancy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 11:1045-1046, 1951.
8. Baldwin, W.W.: Graves' disease, succeeded by thyroid atrophy, *Lancet* 1:145-146, 1895.
9. Barnes, A.B.: Chronic propanolol administration during pregnancy, *J. Reprod. Med.* 5:179-180, 1970.
10. Barnes, H.V., and Bledsoe, T.: A single test for selecting the thionamide schedule in thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:250-255, 1972.
11. Barnes, H.V., and Cann, D.S.: Choosing thyroidectomy in hyperthyroidism, *Surg. Clin. North Am.* 54:289-307, 1974.
12. Bechgaard, P.: Tendency to hemorrhage in thyrotoxicosis, *Acta Med. Scand.* 194:79-81, 1946.
13. Becker, D.V., et al.: The results of radioiodine treatment of hyperthyroidism: a preliminary report of the thyrotoxicosis therapy follow-up study. In Fellinger, K., and Höfer, C., editors: Further advances in thyroid research, Vienna, 1971, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie.
14. Belliöre, A., et al.: Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:283-287, 1983.
15. Bistrom, O.: On the morphology of blood and bone marrow in thyrotoxicosis, *Acta Chir. Scand.* (Suppl.)114:7-188, 1946.
16. Blichert-Toft, et al.: Long term observation of thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis, *Acta Chir. Scand.* 143:221-222, 1977.
17. Brown, J.M.: Linearity vs. non-linearity of dose response for radiation carcinogenesis, *Health Phys.* 31:231-245, 1976.
18. Buchanan, J., et al.: The use of reserpine in the treatment of thyrotoxicosis, *Scott. Med. J.* 4:486-490, 1959.
19. Burman, K.D.: Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism, *Ann. Intern. Med.* 84:671-688, 1976.
20. Burrow, G.N.: The thyroid in pregnancy, *Med. Clin. North Am.* 58:1089-1096, 1975.
21. Burrow, G.N.: Maternal-fetal considerations in hyperthyroidism, *Clin. Endocrinol. Metab.* 7:115-125, 1978.
22. Burrow, G.N.: Hyperthyroidism in pregnancy, *Thyroid Today* 1:1-5, 1978.
23. Calque, R., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:550-556, 1976.
24. Campbell-Cowan, B.: Myxoedema and its relation to Graves' disease, *Lancet* 1:478-480, 1895.
25. Caswell, H.T., and Maier, W.P.: Results of surgical treatment for hyperthyroidism, *Surg. Gynecol. Obstet.* 134:218-220, 1972.
26. Catz, B., and Perzik, S.L.: Total thyroidectomy in the management of thyrotoxic and euthyroid Graves' disease, *Am. J. Surg.* 118:434-439, 1969.
27. Cevallos, J.L., et al.: Low-dosage ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis (diffuse goiters), *N. Engl. J. Med.* 290:141-143, 1974.
28. Chopra, I.J.: Gonadal steroids and gonadotropins in hyperthyroidism, *Med. Clin. North Am.* 50:1109-1121, 1975.
29. Crile, G.: Interdependence of thyroid, adrenals and nervous system, *Am. J. Surg.* 6:616-620, 1929.
30. Crile, G. Jr., and McCullagh, E.P.: Treatment of hyperthyroidism, evaluation of thyroidectomy, of prolonged administration of propylthiouracil, and of radioactive iodine, *Ann. Surg.* 134:18-28, 1951.
31. Davis, F.J., and Davis, F.B.: Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years, *Medicine (Baltimore)* 53:161-181, 1974.
32. DeGroot, L.J., and Stanbury, J.B.: Graves' disease: diagnosis and treatment. In *The thyroid and its diseases*, ed. 4, New York, 1975, John Wiley & Sons, Inc., pp. 314-367.
33. Dillon, R.S.: Disorders of the thyroid gland, In *Handbook of endocrinology*, Philadelphia, 1973, Lea & Febiger.
34. Dirimakis, S.M., and Munro, D.S.: Placental transmission of thyroid-stimulating immunoglobulins, *Br. Med. J.* 2:655-666, 1975.
35. Dobyns, B.M.: Prevention and management of hyperthyroid storm, *World J. Surg.* 2:293-306, 1978.
36. Dobyns, B.M., et al.: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:976-988, 1974.
37. Dooner, H.P., et al.: The liver in thyrotoxicosis, *Arch. Intern. Med.* 120:25-32, 1967.
38. Dorfman, S.G.: Hyperthyroidism: usual and unusual causes (editorial), *Arch. Intern. Med.* 137:995-996, 1977.

39. Dowling, J.T., Freinkel, N., and Ingbar, S.H.: The effect of estrogens upon the peripheral metabolism of thyroxine, *J. Clin. Invest.* 39:1119-1130, 1960.
40. Dreyfuss, J., et al.: Pharmacokinetics of nadolol, a beta-receptor antagonist: administration of therapeutic single and multiple dosage regimens to hypertensive patients, *J. Clin. Pharmacol.* 19:712-720, 1979.
41. Duchin, K.L., et al.: Effects of nadolol beta-blockade on blood pressure in hypertension, *Clin. Pharmacol. Ther.* 27:57-63, 1980.
42. Editorial: Thyroid disease and pregnancy, *Br. Med. J.* 2:977-978, 1978.
43. Emerson, C., Anderson, A., and Howard, W.: Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodine treatment of hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 49:33-36, 1978.
44. Engler, D., et al.: Hyperthyroidism without triiodothyronine excess: an effect of severe non-thyroidal illness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:77-82, 1978.
45. Eraker, S.A., Wickamasekaran, R., and Goldman, S.: Complete heart block with hyperthyroidism, *JAMA* 239:1644-1646, 1978.
46. Eriksson, M., et al.: Propranolol does not prevent thyrotoxic storm, *N. Engl. J. Med.* 296:263-264, 1977.
47. Esselstyn, C.B., Jr., et al.: Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves' disease, *Surgery* 92:811-813, 1982.
48. Evans, G.H., and Shand, D.G.: Disposition of propranolol: V. Drug accumulation and steady-state concentrations during chronic oral administration in man, *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:487-493, 1973.
49. Everyd, D., et al.: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism, *Br. Med. J.* 1:25-27, 1975.
50. Farid, N.R., et al.: A study of human leukocyte D locus-related antigens in Graves' disease, *J. Clin. Invest.* 63:109-113, 1979.
51. Feek, C.M., et al.: Combination of potassium iodide and propranolol in preparation of patients with Graves' disease for thyroid surgery, *N. Engl. J. Med.* 302:883-885, 1980.
52. Feely, J., et al.: Propranolol in the surgical treatment of hyperthyroidism, including severely thyrotoxic patients, *Br. J. Surg.* 68:885-889, 1981.
53. Fein, H.G., and Rivlin, R.S.: Anemia in thyroid disease, *Med. Clin. North Am.* 59:1133-1145, 1975.
54. Felitti, S., et al.: TSH and TSH-subunit production by human thyrotropic tumor in monolayer culture, *Acta Endocrinol.* 90:224-231, 1982.
55. Frisk, A.R.: Treatment of hyperthyroidism with methimazole: results of prolonged treatment, *Acta Med. Scand.* 129:164-183, 1947.
56. Furszyfer, J.: Increased association of Graves' disease with pernicious anemia, *Mayo Clin. Proc.* 46:37-39, 1971.
57. Furth, E.D., Rives, K., and Becker, D.V.: Non-thyroidal action of propylthiouracil in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroidal man, *Clin. Endocrinol.* 26:239-246, 1986.
58. Georges, L.P., et al.: Metabolic effects of propranolol in thyrotoxicosis, *Metabolism* 24:11-21, 1975.
59. Gorlach, U., Paul, L., and Latzel, H.: Isoenzyme of alkaline phosphatase in hyperthyroidism, *Enzyme (Basel)* 11:251, 1970.
60. Gimlette, T.M.D.: Pretibial myxedema, *Br. Med. J.* 2:343-351, 1980.
61. Gladstone, G.R., Hordof, A., and Gersony, W.M.: Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus, *J. Pediatr.* 89:982-984, 1975.
62. Glennon, J.A., Gordon, E.S., and Sawin, C.T.: Hypothyroidism after low-dose ^{131}I treatment of hyperthyroidism, *Ann. Intern. Med.* 76:721-723, 1972.
63. Goldsmith, R.E., et al.: The menstrual pattern in thyroid disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 18: 846-855, 1962.
64. Goldstein, R., and Hart, I.R.: Follow-up of solitary autonomous thyroid nodules treated with ^{131}I , *N. Engl. J. Med.* 300:1473, 1983.
65. Gordon, M., and Gryfe, C.I.: Hyperthyroidism with painless subacute thyroiditis in the elderly, *JAMA* 246:2354-2355, 1981.
66. Goretski, P.E., et al.: Propranolol induces changes in thyroid morphology and serum thyroid hormone levels in vivo in the rat, (Submitted for publication).
67. Gorman, C.A.: Personal communication, 1984.
68. Gorman, C.A.: Management of the patient with Graves' ophthalmopathy, *Thyroid Today* 1:1-6, 1977.
69. Gorman, C.A., et al.: Optic neuropathy of Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 290:74, 1974.
70. Gorman, C.A., and Robertson, J.S.: Radiation dose in the selection of ^{131}I or surgical treatment for toxic thyroid adenoma, *Ann. Intern. Med.* 89:85-90, 1978.
71. Green, M., and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or ^{131}I with special reference to development of hypothyroidism, *Br. Med. J.* 1: 1005-1010, 1964.
72. Greer, M.A., Kammer, H., and Bouma, D.J.: Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 292:173-176, 1977.
73. Greig, W.R.: Radiation, thyroid cells, and ^{131}I therapy: a hypothesis, *Clin. Endocrinol.* 25:1411-1417, 1985.
74. Griffiths, N.J., et al.: Thyroid function following partial thyroidectomy, *Br. J. Surg.* 61:626-632, 1974.
75. Grove, A.S., Jr.: Evaluation of exophthalmos, *N. Engl. J. Med.* 292:1005-1013, 1975.
76. Gwinnup, C.: Prospective randomized comparison of propylthiouracil, *JAMA* 239:2457-2460, 1978.

77. Hagen, G.A., Ouellette, R.P., and Chapman, E.M.: Comparison of high and low dosage levels of ^{131}I in the treatment of thyrotoxicosis, *N. Engl. J. Med.* **277**:559-562, 1967.
78. Hamburger, J.L.: Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **30**:1089-1093, 1970.
79. Hay, I.D., and McDougall, I.R.: Thyrotoxic periodic paralysis in Britain, *Br. Med. J.* **4**:761, 1975.
80. Hedley, A.J., Ross, I.P., and Beck, J.S.: Recurrent thyrotoxicosis after subtotal thyroidectomy, *Br. Med. J.* **4**:358-361, 1971.
81. Hedley, A.J., et al.: Surgical treatment of thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* **1**:519-523, 1970.
82. Hedley, A.J., et al.: The effect of remnant size on the outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis, *Br. J. Surg.* **59**:559-563, 1972.
83. Heffron, W., and Eaton, R.O.: Thyrotoxicosis presenting as choreoathetosis, *Ann. Intern. Med.* **73**:425-428, 1970.
84. Heimann, P., and Martinson, J.: Surgical treatment of thyrotoxicosis: results of 272 operations with special reference to preoperative treatment with anti-thyroid drugs and thyroxine, *Br. J. Surg.* **68**:663-669, 1975.
85. Hinds, W.E., et al.: Thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay using cultured human thyroid cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **52**:204-210, 1981.
86. Horton, L., et al.: The haematology of hypothyroidism, *Q. J. Med.* **45**:101-123, 1976.
87. Hung, W., Wilkins, L., and Blizzard, R.: Medical therapy of thyrotoxicosis in children, *Pediatrics* **30**:17-26, 1962.
88. Irving, W.J., MacGregor, A.G., and Stewart, A.E.: The prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis, *Lancet* **2**:843-847, 1982.
89. Iverson, J.: Adrenergic receptors and its secretion of glucagon and insulin from the isolated perfused canine pancreas, *J. Clin. Invest.* **53**:2102-2116, 1973.
90. Jaboulay, M., cited by Poncet, M.A.: Le traitement chirurgical du goitre exophtalmique par la section ou la résection du sympathique cervical, *Bull. Acad. Med.* **38**:121-125, 1867.
91. Jackson, G.L., Flickinger, F.W., and Wells, L.W.: Massive overdosage of propylthiouracil, *Ann. Intern. Med.* **91**:418-419, 1979.
92. Jamison, M.H., and Done, H.J.: Postoperative thyrotoxic crises in a patient prepared for thyroidectomy with propranolol, *Br. J. Clin. Pract.* **33**:82-83, 1979.
93. Kalk, W.J., et al.: Post-thyroidectomy thyrotoxicosis, *Lancet* **1**:291-293, 1978.
94. Kallner, G., Ljunggren, J.G., and Tryselius, M.: The effect of propranolol on serum levels of T_4 , T_3 and reverse T_3 on hyperthyroidism, *Acta Med. Scand.* **204**:35-37, 1978.
95. Karamer, C.M., and Hamilton, C.R., Jr.: Acute bulbar dysfunction and hyperthyroidism, *Am. J. Med.* **50**:464-470, 1974.
96. Kawabe, T., et al.: Hyperthyroidism in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.* **27**:152-155, 1979.
97. Kempers, R.D., et al.: Stroma ovarii-aetiae, hyperthyroid, and asymptomatic syndromes, *Ann. Intern. Med.* **72**:883-883, 1970.
98. Keyes, J.W., Thrall, J.H., and Carey, J.F.: Technical considerations in *in vivo* thyroid studies, *Semin. Nucl. Med.* **8**:43-57, 1978.
99. Kimberg, D.V.: Gastrointestinal tract and liver. In Werner, S.C., and Ingbar, S.H., editors: *The thyroid*, ed. 3, New York, 1971, Harper & Row, Publishers Inc. pp. 562-573.
100. Kinsella, R.A., and Back, D.K.: Thyroid acropathy, *Med. Clin. North Am.* **53**:393-398, 1968.
101. Koenig, M.F., and Bischof, P.: The offspring of thyrotoxic mothers treated by antithyroid drugs during pregnancy, ETA clinical course in thyrology, July, 1979.
102. Kogut, M.D., et al.: Treatment of hyperthyroidism in children, *N. Engl. J. Med.* **278**:217, 1965.
103. Kotler, M.N.: Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis, *Arch. Intern. Med.* **133**:723, 1973.
104. Kotler, M.N., Berman, L., and Rubinstein, A.H.: Hypoglycemia precipitated by propranolol, *Lancet* **2**:1389-1390, 1966.
105. Kris, J.P.: Graves' ophthalmopathy: etiology and treatment, *Hosp. Pract.* **10**:125-134, 1975.
106. Kris, J.P., Pleshakov, V., and Chien, J.R.: Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relations to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **24**:1005-1028, 1964.
107. Kris, J.P., et al.: Therapy with occlusive dressings of pretibial myxedema with fluocinolone acetonide, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **27**:595-604, 1967.
108. Krugman, L., and Hershman, J.M.: TRH test as an index of suppression compared with the thyroid radiiodine uptake in euthyroid goitrous patients treated with thyroxine, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **47**:78-83, 1978.
109. Lahey, F.H.: Quadriiceps test for myasthenia of thyrotoxicism, *JAMA* **87**:54, 1926.
110. Lambert, B.A., et al.: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma, *Acta Endocrinol.* **80**:157, 1969.
111. Larsen, P.R.: Thyroid-pituitary interaction, *N. Engl. J. Med.* **306**:23-32, 1982.
112. Lazarus, J.H., et al.: 35-S-antithyroid drug concentration and organic binding of iodine in the human thyroid, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **4**:609-615, 1975.
113. Lee, T.C., et al.: The use of propranolol in the surgical treatment of thyrotoxic patients, *Ann. Surg.* **177**:643-647, 1973.

114. Lee, T.C., et al.: Propranolol and thyroidectomy in the treatment of thyrotoxicosis, *Ann. Surg.* 186: 768-773, 1978.
- III. Leonard, J.J., and DeGroot, W.J.: The thyroid state and the cardiovascular system, *Med. Concepts Cardiovasc. Dis.* 38:23-27, 1969.
116. Levey, G.S.: The heart and hyperthyroidism: use of beta-adrenergic blocking drugs, *Med. Clin. North Am.* 58:1193-1199, 1975.
117. Levey, G.S.: Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hyperthyroidism, *Hosp. Formul.* 14: 45-54, 1979.
118. Lavidas, D., Psarras, A., and Koutras, D.A.: Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism, *Br. J. Surg.* 63:726-728, 1976.
119. Ljunggren, J.G., and Persson, B.: Pre-operative treatment of thyrotoxicosis with a beta-blocking agent, *Acta Chir. Scand.* 141:715-718, 1975.
120. Locke, W.: Unusual manifestations of Graves' disease, *Med. Clin. North Am.* 51:915-924, 1967.
121. Lowry, R.C., et al.: Thyroid suppressibility: follow-up for two years after antithyroid treatment, *Br. Med. J.* 3:19-22, 1971.
122. Lumbholtz, I.B., et al.: Outcome of long-term antithyroid treatment of Graves' disease in relation to iodine intake, *Acta Endocrinol. Chir.* 84:538-541, 1977.
123. Lundstrom, B., quoted by Gillquist, J., Lundstrom, B., and Kaegedal, B.: Function of the thyroid gland after subtotal resection for hyperthyroidism in relation to remnant size, *Acta Chir. Scand.* 143:65-69, 1977.
124. Luria, M.N., and Asper, S.P., Jr.: Onchylolysis in hyperthyroidism, *Ann. Intern. Med.* 49:102-108, 1958.
125. Mackin, J.F., Canary, J.J., and Pittman, C.S.: Thyroid storm and its management, *N. Engl. J. Med.* 291:1396-1397, 1974.
126. Makiuchi, M., et al.: An evaluation of several prognostic factors in the surgical treatment for thyrotoxicosis, *Surg. Gynecol. Obstet.* 152:639-641, 1981.
127. Malone, J.F.: The radiation biology of the thyroid, *Curr. Top. Radiat. Res.* 10:263-368, 1975.
128. Mazzaferri, E.L.: Thyroid storm, *Hosp. Med.* 15:7-22, 1979.
129. Mazzaferri, E.L., and Skillman, T.G.: Thyroid storm: a review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine, *Arch. Intern. Med.* 134:684-690, 1969.
130. McArthur, J.W., Rawson, R.W., and Means, J.H.: Thyrotoxic crises: an analysis of the thirty-six cases seen at the Massachusetts General Hospital during the past twenty-five years, *JAMA* 134:868-874, 1947.
131. McComas, A.J., et al.: Neuropathy in thyrotoxicosis, *N. Engl. J. Med.* 289:219-220, 1973.
- III. McDevitt, D.G.: The assessment of beta-adrenoceptor blocking drugs in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 4:413-425, 1977.
133. McDevitt, D.G.: The clinical importance of the sympathetic nervous system in Graves' disease, *Ir. J. Med. Sci.* 146:353-364, 1977.
134. McDevitt, H.O.: Regulation of immune response by the major histocompatibility system, *N. Engl. J. Med.* 303:1514-1517, 1980.
135. McDougall, I.R., and Greig, W.R.: ¹³¹I therapy in Graves' disease: long-term results in 355 patients, *Ann. Intern. Med.* 85:720-723, 1976.
- III. McDougall, I.R., Kennedy, J.S., and Thomson, J.A.: Thyroid carcinoma following iodine ¹³¹I therapy: report of a case and review of the literature, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:287-292, 1971.
137. McFadzean, A.J.S., and Yeung, R.T.T.: Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese, *Br. Med. J.* 1:451-455, 1967.
138. McGregor, A.M., et al.: Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 303:302-307, 1980.
139. McKenzie, J.M.: Neonatal Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24:660-668, 1964.
140. McLarty, D., Harden, R.M., and Alexander, W.D.: Treatment of thyrotoxic patients with atrial fibrillation, *Scott. Med. J.* 14:17-22, 1969.
141. McLarty, D.G., et al.: Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse, *Br. Med. J.* 3:200-203, 1969.
142. Michie, W.: Whither thyrotoxicosis? *Br. J. Surg.* 62:673-682, 1975.
143. Michie, W., Pegg, C.A.S., and Bewsher, P.O.: Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* 1:13-17, 1962.
144. Michie, W., Swansonleek, J., and Pollet, J.E.: Prevention and management of hypothyroidism after thyroidectomy for thyrotoxicosis, *World J. Surg.* 3:307-319, 1978.
145. Michie, W., et al.: Beta-blockade and partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, *Lancet* 1:1009-1011, 1974.
146. Middleton, W.R.L.: Thyroid hormones and the gut, *Gut* 12:172-177, 1971.
147. Miller, R., Ashkar, F.S., and Jacobi, J.: Hyperpigmentation in thyrotoxicosis, *JAMA* 213:299, 1970.
148. Morley, J.E., et al.: Choriocarcinoma as a cause of thyrotoxicosis, *Am. J. Med.* 60:1036-1040, 1976.
149. Mukhtar, E.D., et al.: Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs, *Lancet* 1:713-715, 1975.
150. Naidya, N., et al.: Twenty-two years' experience in medical management of juvenile thyrotoxicosis, *Pediatrics* 54:565-570, 1974.
151. Namba, T., and Grob, D.: Myasthenia gravis and hyperthyroidism occurring in two sisters, *Neurology* 21:377-382, 1971.
152. Ng Tang Fui, S.C., and Masey, M.N.: Standard dose ¹³¹I therapy for hyperthyroidism caused by autonomously functioning thyroid nodules, *Clin. Endocrinol.* 10:69-77, 1979.

163. Nofal, M.M., Beierwalter, W.H., and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine ¹³¹I: a 10-year experience, *JAMA* 197:605-610, 1966.
164. Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi, A.: Surgical treatment for Graves' disease: a long term follow-up of 325 patients, *Br. J. Surg.* 69:105-109, 1981.
155. Nutt, J., et al.: Neonatal hyperthyroidism and long-acting thyroid stimulator protector, *Br. Med. J.* 4:695-696, 1974.
156. Offerhaus, A., and Van Der Vocht, J.R.: Improved fluorimetric assay of plasma propranolol, *Clin. Pharmacol.* 3:1061-1062, 1978.
157. Olsen, W.R., Nishiyarise, R.H., and Graber, L.W.: Thyroidectomy and hyperthyroidism, *Arch. Surg.* 101:175-180, 1970.
158. Parfitt, A.M., and Dent, C.E.: Hyperthyroidism and hypercalcaemia, *Q. J. Med.* 39:171-187, 1970.
159. Parker, J.L.M., and Lawson, D.H.: Death from thyrotoxicosis, *Lancet* 2:864-865, 1973.
160. Pearce, C.J., and Himsworth, R.L.: Thyrotoxicosis factitia, *N. Engl. J. Med.* 307:1708-1709, 1982.
161. Pegg, C.A.S., et al.: The surgical management of thyrotoxicosis, *Br. J. Surg.* 60:765-769, 1973.
162. Persik, S.L.: The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease, *Am. J. Surg.* 132:480-483, 1976.
163. Plummer, H.S.: Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter, *JAMA* 80: 1955, 1923.
164. Poate, H.R.G.: Control of thyrotoxicosis of methyliouracil, *Med. J. Aust.* 2:93-106, 1947.
165. Pochin, E.E.: Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine, *Clin. Radiol.* 18:113-135, 1967.
166. Ramsay, I.D.: Muscle dysfunction in hyperthyroidism, *Lancet* 2:931-934, 1966.
167. Rapoport, B., Caplan, R., and DeGroot, L.J.: Low dose sodium iodide ¹³¹I therapy in Graves' disease, *JAMA* 224:1610-1613, 1973.
168. Robertson, J.S., et al.: Thyroid radioiodine uptakes and scans in euthyroid patients, *Mayo Clin. Proc.* 50:79-84, 1975.
169. Rook, A.: Endocrine influences on hair growth, *Br. Med. J.* 1:609-614, 1965.
170. Rosenberg, I.N.: Euthyroid Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 296:223-224, 1977.
171. Rosenberg, D., Grand, M.J.H., and Silbert, D.: Neonatal hyperthyroidism, *N. Engl. J. Med.* 268: 292-296, 1963.
172. Rosove, M.H.: Agranulocytosis and antithyroid drugs, *West. J. Med.* 126:333-339, 1977.
173. Roubesh, C.F., Hoyer, K.E., and DeGroot, L.J.: Compensated low-dose ¹³¹I therapy of Graves' disease, *Ann. Intern. Med.* 87:441-443, 1977.
174. Saenger, E.L., Thoma, G.F.E., and Tompkins, E.A.: Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism: preliminary report of the cooperative thyrotoxicosis therapy followup study, *JAMA* 205:855-862, 1968.
175. Sandler, G.: The effect of thyrotoxicosis on the electrocardiogram, *Br. Heart J.* 21:111-116, 1959.
176. Sakoyuki, E., et al.: Myopathy in thyrotoxicosis, *Neurology* 13:645-650, 1963.
177. Sattler, H.: Basedow's disease (trans. by G.W. Marchand, and Marchand, J.F.), New York, 1952, Grune & Stratton Inc., p. 294.
178. Saye, K.M., Crawford, J.D., and Talbert, N.B.: Childhood thyrotoxicosis: a long-term perspective, *Br. Med. J.* 2:1153-1158, 1964.
179. Shand, D.G., Nuckolls, E.M., and Oates, J.A.: Plasma propranolol levels in adults with observations in four children, *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:112-120, 1970.
180. Silverman, C., and Hoffman, D.A.: Thyroid tumor risk from radiation during childhood, *Prev. Med.* 4:100-105, 1975.
181. Smigel, M.R., and MacCarty, C.S.: Exophthalmos, *Mayo Clin. Proc.* 50:345-355, 1975.
182. Smith, R.N., and Wilson, G.M.: Clinical trial of different doses of ¹³¹I treatment of thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* 1:129-132, 1967.
183. Sobrinho, L.G., Limbert, E.S., and Santos, M.A.: Thyroxine toxicosis in patients with iodine-induced thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:25-29, 1977.
184. Solomon, D.H., et al.: Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs, *JAMA* 152:201-205, 1953.
185. Solomon, D.H., et al.: Identification of subgroups of euthyroid Graves' ophthalmopathy, *N. Engl. J. Med.* 296:181-186, 1977.
186. Steinberg, M., Cavalieri, R.R., and Choy, S.H.: Uptake of technetium 99m pertechnetate in a primary thyroid carcinoma: need for caution in evaluating nodules, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:81-85, 1970.
187. Sterling, L., Refetoff, S., and Selenkow, H.A.: T₃ toxicosis: thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels, *JAMA* 213:571-575, 1970.
188. Strakosch, C.R., et al.: Immunology of autoimmune thyroid diseases, *N. Engl. J. Med.* 307:1499-1508, 1982.
189. Sung, L.C., and Cavalieri, R.R.: Thyrotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:215-217, 1973.
190. SwansonBeck, J., et al.: Lymphoid tissue in the thyroid gland and thymus of patients with primary thyrotoxicosis, *Br. J. Surg.* 60:769-771, 1973.
191. Theilen, E.O., Wilson, W.R., and Tutung, F.J.: The acute haemodynamic effects of alpha-methyl-dopa in thyrotoxic patients and normal subjects, *Metabolism* 12:625-630, 1963.
192. Thodell, B., et al.: Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Ireland and Northeast Scotland, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 7:367-378, 1977.
193. Thomas, E.B., Mazzaferri, E.E., and Skillman, T.G.: Apathetic thyrotoxicosis: a distinctive clinical and laboratory entity, *Ann. Intern. Med.* 72:679-685, 1970.

114. Toft, A.D., et al.: Thyroid function in the long term follow-up of patients treated with ^{131}I for thyrotoxicosis, *Lancet* 2:576-578, 1975.
185. Toft, A.D., et al.: Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation, *N. Engl. J. Med.* 298:643-647, 1978.
196. Tixten, M.A., and Wool, M.S.: Medical treatment of hyperthyroidism, *Med. Clin. North Am.* 63:321-328, 1979.
197. Tunbridge, W.M.G., and Hall, R.: Thyroid function in pregnancy, *Clin. Obstet. Gynecol.* 2:381-393, 1975.
198. Tunbridge, W.M.G., Harsoula, P., and Goolden, A.W.: Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* 3:89-92, 1974.
199. Tuusital, M.E.: The effect of propranolol on the onset of breathing at birth, *Br. J. Anaesthesiol.* 41:792, 1969.
200. Vagenakis, A.G., et al.: Iodide-induced thyrotoxicosis in Boston, *N. Engl. J. Med.* 287:523-527, 1972.
201. Van Herle, A.J., and Chopra, I.J.: Thymic hyperplasia in Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:140-146, 1971.
202. Volpe, R., et al.: The pathogenesis of Graves' disease, *Mayo Clin. Proc.* 47:824-834, 1972.
203. Waksstein, S.S., et al.: Guanethidine in hyperthyroidism, *JAMA* 189:609-612, 1964.
204. Wansborough, H., Nakanishi, H., and Wood, C.: The effect of adrenergic receptor blocking drugs on the human uterus, *J. Obstet. Gynecol. (Br. Commun.)* 75:189-194, 1968.
205. Wartofsky, L.: Low remission after therapy for Graves' disease: possible relation of dietary iodine with sulthyroid therapy results, *JAMA* 226:1063-1068, 1973.
206. Wartofsky, L., Ransil, B.J., and Ingbar, S.H.: Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis, *J. Clin. Invest.* 40:78-86, 1970.
207. Werner, S.C.: Classification of the eye changes of Graves' disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:982-984, 1969.
208. Werner, S.C., Gittelsohn, A.M., and Seil, A.B.: Leukemia following radioiodine therapy of hyperthyroidism, *JAMA* 177:646-648, 1961.
209. Werner, S.C., et al.: Immunoglobulins (E,M,G) and complement in the connective tissue of the thyroid gland in Graves' disease, *N. Engl. J. Med.* 287:421-425, 1972.
210. Williams, R.H.: Thiouracil treatment of thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 6:1-22, 1946.
211. Wilroy, R.S., Jr., and Ethelberg, J.W.: Familial hyperthyroidism, including two siblings with neonatal Graves' disease, *J. Pediatr.* 78:625-632, 1971.
212. Wilson, W.R., Theilen, E.O., and Fletcher, F.W.: Pharmacodynamic effects in beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism, *J. Clin. Invest.* 43:1697-1703, 1964.
213. Wolff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function, *J. Biol. Chem.* 174:555-564, 1948.
214. Wood, L.C., and Ingbar, S.H.: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents, *J. Clin. Invest.* 64:1429-1436, 1979.
215. Wood, M., et al.: Halothane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats, *Anesthesiology* 53:470-476, 1980.
216. Woodruff, P.: The behavior of the blood platelets in thyrotoxicosis, *Med. J. Aust.* 2:190-197, 1940.
217. Woolf, P.D., and Daly, R.: Thyrotoxicosis with painless thyroiditis, *Am. J. Med.* 60:73-79, 1976.
218. Yeung, R.T.T., and Tse, T.F.: Thyrotoxic periodic paralysis, *Am. J. Med.* 57:584-590, 1974.
219. Yermans, J.B.: Changes in the skin in thyrotoxicosis, *Am. J. Med. Sci.* 181:681-692, 1931.
220. Young, R.J., SwansonBeck, J., and Michie, W.: The predictive value of histometry of thyroid tissue in anticipating hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for primary thyrotoxicosis, *J. Clin. Pathol.* 28:94-98, 1975.
221. Zonszein, J., et al.: Propranolol therapy in thyrotoxicosis, *Am. J. Med.* 60:411-416, 1979.



الْبَابُ السَّادِسُ
القُصُورُ الدَّرَقِيَّةُ
HYPOTHYROIDISM

بِاسْمِ رَابُوبُورْت
Basil Rapoport

القصور الدرقي HYPOTHYROIDISM

إن القصور الدرقي متلازمة سريرية clinical syndrome تنتج عن تدني عمل الهورمون الدرقي في الانسجة المحيطة. وقام جل Gull^{٢٣} بوصف أولى هذه الحالات عند البالغين عام ١٨٨٣. ويستعمل تعبير الميكسيديما (الوذمة المخاطية) ليدل على القصور الدرقي ذي الظواهر السريرية الشديدة. وأصبح بالامكان — بتقدم طرق التشخيص المتطورة — تشخيص القصور الدرقي في مرحلة مبكرة، وبالتالي فإن الوذمة المخاطية المكتملة الصورة أقل شيوعاً في الوقت الحاضر، من القصور الدرقي الطفيف.

ظهور القصور الدرقي السريري

PRESENTATION OF HYPOTHYROIDISM

يظهر قصور الدرقية سريرياً عند المرضى عادة في أحد الأشكال الآتية :

القصور الدرقي العرضي Symptomatic hypothyroidism

إن لدى هذه المجموعة أعراضاً مثل التعب وعدم القدرة على بذل الطاقة وقلة احتمال البرودة والامساك، (ومستبحث بالتفصيل فيما بعد). وهذه الاعراض ليست خاصة، وتحدث كثيراً بوجود مهام درقية عادية. والتقييم التشخيصي لامكانية القصور الدرقي سلبي في الغالب. ومن ناحية أخرى يستدعي تشخيص القصور الدرقي اجراء فحوص مخبرية، بالرغم من أن معظم المصابين بمثل هذه الأعراض أسوياء درقياً، لأن علاج القصور الدرقي سهل نسبياً وذو فائدة أكيدة. ومن الممكن في بعض الاحيان، بسبب ضغط العمل، أن يشخص الطبيب قصور الدرقية خطأ، دون اختبارات كافية، ليفسر بذلك الاعراض العامة nonspecific مما يؤدي إلى المعالجة غير الضرورية بهورمون الدرقية مدى الحياة. وأحياناً لا توجد لدى المريض أعراض للقصور الدرقي، ولكنه يشكو من أعراض الدراق.

اختبارات المهام الدرقية لتقصي القصور الدرقي

Thyroid function screening tests for hypothyroidism

يكتشف القصور الدرقي في كثير من الأحيان عند مرضى لا يعانون من أعراض هذه

الحالة، بل يتم فحصهم لاسباب مختلفة. وتتراوح هذه الاسباب من العامة جداً إلى الخاصة جداً. ويتم تشخيص القصور الدرقي لدى العديد من المرضى بالتقصي المتعدد الأطوار multiphasic screening ، الذي يشمل اختباراً أو اختبارات للمهمام الدرقية^{١٦}. وتشخيص القصور الدرقي المبكر جداً، قبل نشوء أعراض مهمة، ذو جدوى مادية. كما أن تقصي حديثي الولادة له جدوى اقتصادية واضحة، لأن التشخيص المبكر لهذه الحالة يمنع التخلف العقلي، ومعاناة العائلة والمجتمع الناتجة عن رعايتهم لهذا الشخص مدى الحياة. ويمكن إجراء تقص أكثر خصوصية لمجموعات مختارة معروفة بكثرة تعرضها لخطر حدوث القصور الدرقي، مثل أولئك المصابين بفقر الدم الوبيل pernicious anemia^{١٧}، وفرط الكوليستيرول الدموي والسكري الذي يحتاج إلى إنسولين^{١٨}، أو أولئك الذين لديهم تاريخ خلل في عمل الدرقية، إما عندهم شخصياً أو لدى أحد أفراد أسرته. ويجب اعتبار مرضى الأورام النخامية، معرضين بكثرة لخطر حدوث القصور الدرقي، قبل معالجتهم وبعدها.

الذهول أو السبات (الغيبوبة) Stupor or coma

من النادر أن يوضع تشخيص القصور الدرقي عند المرضى ذوي مستوى الوعي المنخفض، الذين لا يستطيعون أن يقدموا تاريخاً مرضياً. وعادة يكون القصور الدرقي في هذه الحالة مصاحباً لمرض آخر شديد، مثل الانسداد الرئوي المزمن، الذي يحتاج إلى معالجة سريعة. كما يمكن أن يوجد القصور الدرقي عند المرضى الذين يستعيدون مستوى وعيهم من التخدير ببطء بعد الجراحة، أو لا يستعيدونه مطلقاً.

أسباب القصور الدرقي CAUSES OF HYPOTHYROIDISM

يمكن تصنيف القصور الدرقي بعدة طرق مختلفة: أولي primary (إخفاق الدرقية أو انعدامها thyroprivic)، ثانوي secondary (عوز الوجهة الدرقية TSH النخامي)، ثلثي tertiary (خلل وظيفي في إفراز محرة التيروتروبين TRH)، أو قصور درقي نتيجة حران الأنسجة المحيطة إلى عمل هورمون الدرقية. و يصنف قصور الدرقية الثانوي والثلاثي في بعض الأحيان كانهما غذائي trophoprivic، ومن المحتمل ألا يكون هذا التصنيف مرضياً، لأن القصور الدرقي الناتج عن مرض واحد مثل التهاب هاشيموتو الدرقي يمكن أن يكون مصحوباً بدراق أو لا.

وتختلف نسبة حدوث أسباب القصور الدرقي المختلفة بالاعتماد على عوامل جغرافية وبيئية (تجمعات وراثية، مدخول اليود، مكونات الدراق الغذائية). وفيما يلي أكثر الأسباب الشائعة للقصور الدرقي لدى المواطنين البالغين في الولايات المتحدة حسب الترتيب التنازلي التقريبي:

أولاً : القصور الدرقي الأولي Primary hypothyroidism

١. التهاب هاشيموتو الدرقي
 ٢. معالجة مرض جريفز باليود المشع
 ٣. استئصال الدرقية
 ٤. معالجة مرض جريفز بأدوية مضادة الدرقية
 ٥. مدخول اليود المرتفع
 ٦. التهاب الدرقية تحت الحاد
 ٧. أسباب متفرقة نادرة (في الولايات المتحدة)
- أ (عوز اليود)
- ب (مكونات الدراق goitrogens)
- ج (خلل وراثي في الاستقلاب الدرقي)

ثانياً : القصور الدرقي الثانوي Secondary hypothyroidism

١. اجتثاث غُدوم نخامي علاجياً
٢. غُدوم نخامي كاره اللون Chromophobe pituitary adenoma
٣. أسباب تدمير النخامية الأخرى

ثالثاً : القصور الدرقي الثلاثي Tertiary hypothyroidism

رابعاً : المقاومة المحيطية لهورمونات الدرقية hormone peripheral resistance

Thyroid

القصور الدرقي الأولي Primary hypothyroidism

التهاب هاشيموتو الدرقي Hashimoto's thyroiditis

من الممكن أن يحدث القصور الدرقي الذي يصاحب التهاب هاشيموتو الدرقي

بوجود دراق أو بعدمه. وكثيراً ما يدعى المثال الاخير لقصور الدرقية، ضمور الدرقية الغامض، ويفترض أنه يمثل المرحلة النهائية للمرض الدرقي المناعي الذاتي. ويمكن الكشف عن أجسام مضادة الجسيم الصفري الدرقي، ومضادة جلوبيولين الدرقية لدى غالبية هؤلاء المرضى. وليست مساهمة التهاب هاشيموتو الدرقي النسبية في حدوث القصور الدرقي أكيدة، عند مرضى الفرط الدرقي الذين أصبحوا اسوياء درقياً لفترة من الزمن، بعد أن عولجوا قبل عدة سنوات بيود ١٣١ أو باستئصال الدرقية دون الكامل.

وترتبط هذه الحيرة في التاريخ الطبي لالتهاب هاشيموتو الدرقي ومرض جريفز، وكلاهما ذو منشأ مناعي ذاتي. ففي حين أن أجسام مضادة الدرقية وسمات ممتازة لالتهاب الدرقية المؤكد بالفحص النسيجي^{٧٦}، لاحظ كانغفور^{Khangure} وزملاؤه^{٢٩} أن القصور الدرقي الواضح سريرياً حدث عند ٥% فقط من الاشخاص الذين تم اكتشاف الاجسام المضادة عندهم خلال فترة ١٢ سنة من المتابعة. وكان لهذه الدراسة أهمية أخرى وهي الحقيقة بأن المصل أصبح سلبياً لدى ٧٥% من الافراد الذين تم اكتشاف أجسام مضادة الدرقية عندهم، خلال فترة ٣ سنوات.

إن التهاب هاشيموتو الدرقي حالة سريرية شائعة جداً (توجد هذه الحالة لدى ٣% تقريباً من المواطنين، و يوجد ارتشاح ليمفاوي لدى ١٦% منهم)^{٢٩}، ولكن القصور الدرقي الواضح ينشأ، لدى قسم ضئيل من هؤلاء المرضى الذين يمثلون قمة جبل جليد. ويبدو أن العديد من مرضى التهاب هاشيموتو الدرقي دون السريري الآخرين، يتبادرون إلى الشفاء. كما يحدث في بعض الاحيان شفاء تلقائي للقصور الدرقي الناتج عن التهاب هاشيموتو الدرقي، مع عودة الحالة السوية درقياً^{٧٥}.

معالجة مرض جريفز باليود المشع

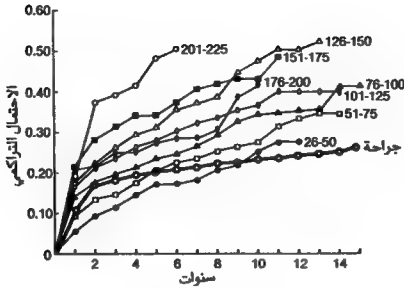
Radioactive iodine therapy for Grave's disease

وهذا سبب شائع جداً للقصور الدرقي في الولايات المتحدة، وهو علاجي المنشأ، ويحدث بعد معالجة فرط الدرقية بيود ١٣١ بفترة متباعدة من الوقت. ويعتمد القصور الدرقي الذي يتبع هذا النوع من العلاج على جرعة يود ١٣١ المعطاة، والحياة النصفية البيولوجية ليود ١٣١ في الدرقية، وحساسية أنسجة الشخص المعالج إلى الجرعة الشعاعية. وهذا العامل

الآخر هو الذي يجعل اختيار الطبيب لجرعة اليود المشع التي ستحدث الحالة السوية درقياً ، خلال فترة محقولة تليها فترة طويلة سوية درقياً ، أمراً صعباً جداً . ويزيد في تعقيد هدف الحصول على الحالة السوية درقياً لدى المريض أيضاً ، حدوث القصور الدرقي كجزء من المسار الطبيعي لمرض جريفز (انظر لاحقاً) . وقد استعملت طرق مختلفة لاعطاء الجرعة الشعاعية المثلث ، الضرورية لتحقيق الحالة السوية درقياً . وشملت هذه استعمال يود ١٢٥ ، وتعديل جرعة يود ١٣١ بالنسبة لحجم الغدة ، وقياس مدة احتباس النظير المشع في الدرقية مباشرة أو محاولة تغييرها .

وكان يعالج مرضى الفطر الدرقي في السابق بـ ١٥٠ إلى ٢٠٠ ميكروكوري لكل غم من جرعة يود ١٣١ المحتجز . ونتج عن هذا نسبة عالية جداً من القصور الدرقي (اي : ٤٢% بعد سنة و ٧٠% بعد ١٠ سنوات) ^{٤٥} . وتلى ذلك استعمال جرعات يود ١٣١ أقل من ذلك بكثير ، حوالي ٥٠ ميكروكوري لكل غم من الجرعة المحتجزة . وفي مجموعة من المرضى ^{٤٦} ، أحدثت هذه الطريقة تحقيق الحالة السوية درقياً خلال عام لدى نصف المرضى المعالجين ، ولم تمنع حدوث القصور الدرقي في السنة الأولى لدى ٧% من المرضى . واحتاج العديد من المرضى المعالجين بجرعة متدنية من يود ١٣١ إلى جرعة ثانية أو حتى إلى جرعة ثالثة منه ، أو إلى علاج طويل بأدوية مضادة الدرقية . وقد تحول الاتجاه الآن إلى استعمال جرعات متوسطة من يود ١٣١ . فهذه الجرعات أصبحت نسبة حدوث القصور الدرقي حوالي ٢٠% في السنة الأولى ، و ٢% إلى ٣% سنوياً بعد ذلك ^٣ (الشكل ٦ - ١) . وقد يحدث قصور درقي عابر بعد ٢ إلى ٣ أشهر من المعالجة بيود ١٣١ ، ثم تعود الحالة السوية درقياً ، أو أكثر من ذلك يرجع الفطر الدرقي . ولهذا السبب ، يجب عدم اعتبار القصور الدرقي مستديماً بعد المعالجة بيود ١٣١ مباشرة ، إلا إذا أعطيت جرعة اجتثاثية كبيرة منه ، ولذلك فانه يمكن إيقاف المعالجة بهورمون الدرقية .

و يدافع بعض الأطباء عن فائدة احداث القصور الدرقي المبكر بشكل متعمد ، وذلك بجرعة يود ١٣١ اجتثاثية ، مما يجعل القصور الدرقي متوقفاً ومن ثم يعالج منذ البداية ، لأنه يصعب التنبؤ بإمكانية ووقت حدوث القصور الدرقي لدى مصاب بمرض جريفز . إضافة إلى ذلك ، فان اجتثاث الغدة الدرقية بيود ١٣١ لمعالجة الاعتلال العيني لمرض جريفز ، هو ما يمارس في بعض المراكز الطبية في الولايات المتحدة . والدلائل التي تدعم مثل



الشكل ٦ - ١

احتمال صيرورة القصور الدرقي بجرعة منفردة (ميكروكوري من يود ١٣١). تمثل الأرقام مجموعة من مرضى الفطر الدرقي بدون معالجة مسبقة الذين تلقوا جرعة منفردة من اليود المشع أعطيت الى الدرقي محسوبة بميكروكوري بناء على قبط الدرقي المحسوب ووزن الدرقي المقدر. تشير الأرقام المحاذية لكل منحني إلى يود ١٣١ المحتجز (ميكروكوري). وتشير الخطوط القاتمة الى احتمال قصور الدرقي بعد استئصال الدرقي دون الكلمل.

هذه المعالجة قليلة. وليس من الحكمة في رأيي أن نعوض بشكل متعمد مرضاً (القصور الدرقي) محل آخر. وبالرغم من أن معالجة القصور الدرقي المبكرة فعالة، وسهلة، ومأمونة، فانه ربما يصعب على المريض الالتزام بعلاج قد يستمر أكثر من نصف قرن. كما أن لدى المرضى عادة مقلقة وهي إيقاف العلاج بمجرد أن يشعروا بصحة جيدة^٣؛ وعليه، فإن هناك كثيراً من القصور الدرقي السريري بين الناس، بناء على هذا الأساس. وقد يكون هناك مبرر لاجداث القصور الدرقي بيود ١٣١ بشكل متعمد في بعض الأحيان، مثلاً: لاجتثاث النسيج الدرقي المتبقي وغير المجسوس، بعد استئصال الدرقي شبه الكامل لمعالجة سرطان الدرقي. والحالة الأخرى المشابهة لذلك تبرز في معالجة المرضى المسنين المصابين بمرض وعائي قلبي شديد، حيث تمثل رجعة الفطر الدرقي تهديداً لحياتهم، كما أن احتمال الحاجة إلى جرعات متعددة من يود ١٣١، تتخللها معالجة بأدوية مضادة الدرقي، ليست البديل الأنسب لهم.

وكثيراً ما يقال إن نسبة حدوث القصور الدرقي الأولي عند المصابين بمرض جريفز الذين لم يعالجوا معالجة اجتثاثية، هي كنسبته عند أولئك الذين عولجوا باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل، (بعد فترة أولية من نسبة قصور درقي أعلى عند المعالجين، في أثناء العام أو العامين الأولين). ومن ناحية أخرى، فبالرغم من كثرة ما يستشهد ببود وانجبار Wood and Ingbar^{٧٤}، في دعم هذا المفهوم، فإنهما ذكرا ثلاث حالات فقط من القصور الدرقي الواضح، وحالة قصور درقي دون السريري بين ١٥ مصاباً معافى من مرض جريفز، بعد مساق علاجي بأدوية مضادة الدرقية، خلال فترة ٢٥ عاماً من المتابعة تقريباً. وهذا يمثل نسبة حدوث قصور الدرقية السريرية تعادل ٢٥٪ تقريباً خلال ٢٥ عاماً، أو ١٪ سنوياً. وهذا الرقم أقل بكثير من نسبة حدوث قصور درقي دائم تساوي ٢٪ إلى ٣٪ سنوياً بعد المعالجة باليود المشع.

استئصال الدرقية THYROIDECTOMY

من الممكن أن يحدث القصور الدرقي بعد استئصال الدرقية دون الكامل لمعالجة مرض جريفز. ويحدث القصور الدرقي الدائم بعد إجراء استئصال درقي كامل لمعالجة سرطان الدرقية، وإجراء هذا النوع من الجراحة أقل من الاستئصال دون الكامل بكثير. وكما هو الحال بالنسبة إلى المعالجة ببود ١٣١، يمكن للقصور الدرقي أن يتبع استئصال الدرقية بظهور متأخر. وهناك نقاش حادعما إذا كانت نسبة حدوث القصور الدرقي بعد معالجة مرض جريفز بالجراحة أقل من نسبته بعد معالجته ببود ١٣١ أو مساوية لها. وجوهر هذا الجدل هو: هل تعتمد النسبة النهائية لحدوث القصور الدرقي في مرض جريفز على عملية إمرضية داخلية المنشأ أم لا (انظر النقاش السابق)، أو هل تغير المعالجة الاجتثاثية نسبة حدوث القصور الدرقي التلقائي؟ وكما نوقش سابقاً، هناك قليل من الشك في أن المعالجة ببود ١٣١ ترفع من نسبة حدوث القصور الدرقي الأولي إلى درجة أعلى مما يحدث بتقدم المرض الطبيعي. وهذا أقل وضوحاً بالنسبة إلى استئصال الدرقية دون الكامل، ويرجع ذلك أساساً إلى قلة المعلومات المتوافرة.

وهناك عامل يسترعي الانتباه في محاولة التنبؤ بحدوث القصور الدرقي أو الوقاية منه بعد معالجة مرض جريفز بالجراحة، وهو حجم الدرقية الباقي. فقد ذكر ميتشي Michie وزملاؤه^{٤٢} نسبة حدوث قصور درقي مبكر (خلال سنة إلى سنتين) تصل إلى ٤٩٪ إذا

كانت الدرقية الباقية أقل من ٤ غم. إلا أنه عندما زاد حجم الدرقية الباقية إلى حوالي ١٠ غم، انخفضت نسبة القصور الدرقي إلى ٢١٪. ولا تؤيد المعلومات الحديثة^{٦٠} العلاقة بين ظهور القصور الدرقي المبكر (حوالي ١٦٪ في هذه الدراسة) وحجم الدرقية الباقية، طالما أن حداً أدنى يترك من النسيج الدرقي (حوالي ١٠ غم). ولكن النتيجة النهائية بعيدة المدى في هذه المجموعة، تحتاج إلى تحديد، لأن الموجهة الدرقية TSH المصلية مرتفعة لدى ٦٠٪ من المرضى بالرغم من أنهم أسوياء درقياً من ناحية سريرية، ومستويات ت ٤ وت ٣ عندهم عادية.

وتحديد نسبة القصور الدرقي المتأخر، الذي يحدث بعد سنوات عديدة من استئصال الدرقية دون الكامل لمرض جريفز، أصعب من ذلك بكثير. وهناك بعض الدلائل التي تربط هذا المرض إلى وجود ارتشاح ليمفاوي درقي وأجسام مضادة الدرقية^{٢٢، ٤٠، ٦٩}، وتم اقتراح ترك درقية باقية أكبر عندما يتم اكتشاف هذه الأجسام المضادة. وقد يكون محتوى الغذاء من اليود عاملاً مهماً أيضاً في حدوث القصور الدرقي بعد الجراحة، الذي يحدث بدرجة قليلة جداً في مناطق وفرة اليود^{٦٢}. وقد فحص نوتشي Noguchi وزملاؤه^{٤٦} المهام الدرقية لدى ٣٢٥ مريضاً لمدة ١٢ عاماً بعد الجراحة. ووجدوا قصوراً درقياً مؤكداً لدى ١٩ مريضاً (٥.٨٪) من هؤلاء، بعد ١٣ عاماً، إلا أن ١٦.٥٪ منهم كانوا أسوياء درقياً ولكن مستويات الموجهة الدرقية عندهم مرتفعة. وكانت نسبة حدوث القصور الدرقي متماثلة عند مجموعات مختلفة من المرضى الذين تم فحصهم بعد ٤ — ٦ سنوات، و ٧ — ٩ سنوات، و ١٠ — ١٢ سنة من العملية، مما يوحي بعدم تقدم المرض. ولم يبد أن وزن الدرقية الباقية مؤشر مهم لحدوث أي من القصور الدرقي أو الفرط الدرقي الراجع. وباستعمال طريقة جدول الحياة في الحساب، لاحظ بيكر Becker^٣، أنه بعد نسبة أولية تساوي ١٧٪ لحدوث القصور الدرقي الدائم المبكر خلال سنتين، يحدث قصور الدرقية المتأخر (٢ — ١٥ سنة) عند ٦٪ من الآخرين فقط (الشكل ٦ — ١). إلا أن نوفل Nofal وزملاءه احتسبوا النسبة السنوية للقصور الدرقي بعد الجراحة فكانت ١.٧٪ (الباب الخامس).

وهكذا لم يتحدد بصورة أكيدة ما إذا كانت نسبة حدوث القصور الدرقي المتأخر بعد الجراحة، تختلف عن نسبتها بعد المعالجة باليود المشع، أو عن التاريخ الطبيعي للمرض الدرقي بالفعل. لذلك هناك ضرورة لاجراء دراسات ذات أمد أطول. ويبدو اعتماداً على

المعلومات المحدودة المتوافرة الآن^{٣، ٤}، أنه يمكن لنسبة القصور الدرقي المتأخر بعد استئصال الدرقية دون الكامل، أن تقارب نسبته في التاريخ الطبيعي للمرض، أكثر مما تقارب نسبته بعد المعالجة باليود المشع. ويجب أن يحذر جميع المرضى الذين لديهم تاريخ سابق لفرط الدرقية، من احتمال حدوث قصور درقي لاحق، وبذل النصح لهم بقياس مستوى ت_٤ المصلي سنوياً.

معالجة فرط الدرقية بأدوية مضادة الدرقية

ANTITHYROID DRUG THERAPY FOR GRAVES' DISEASE

يستعمل البروباييل ثيويوراسل PTU والميثيمازول، وكلاهما يمنع تعضون اليوديد في الدرقية، في معالجة الفرط الدرقي طبياً، وفي جعل المفرطين درقياً أسوأ، قبل معالجتهم باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل. وقد يحدث القصور الدرقي نتيجة الإفراط في المعالجة بهذه الأدوية، في أثناء المراحل الأولية منها، وقبل تحديد الجرعة الدائمة للشخص المريض. وهذا القصور الدرقي طفيف عابر، و يصحح بسهولة بتعديل الجرعة الدوائية.

زيادة مدخول اليوديد EXCESSIVE IODIDE INTAKE

إن من الضروري مراجعة بعض جوانب استقلاب اليود الدرقي^{٥٠}، (الشكل ٦ — ٢) حتى يتم فهم حدوث القصور الدرقي الناشئ عن زيادة اليوديد. يتم استقلاب اليود من الغدة الدرقية تحت سيطرة الموجة الدرقية TSH، وآلية استتبابية مستقلة عن عمل الموجة الدرقية. وقد سميت الآلية الأخيرة التنظيم الذاتي لليود^{٢٧}. ويتم نقل اليوديد غير العضوي من المصل إلى الخلية الدرقية عكس المنحدر الميكانيكي الكهربائي، بآلية انتقال فعالة في الغشاء البلازمي. وحالما يدخل الخلية الدرقية، يتأكسد اليوديد، ثم يتعضون بعد ذلك مباشرة تقريباً باتحاده مع بقايا التيروسين في طليعة الهورمون الدرقي، جلوبيولين الدرقية. وينتقل جلوبيولين الدرقية الميودن بالاتقاط الخلوي exocytosis إلى داخل التجويف الجريبسي، حيث يتم تخزينه كغرواني colloid. ويبدأ إفراز هورمون الدرقية بالتقام خلوي endocytosis لجلوبيولين الدرقية الميودن ليعود إلى داخل الخلية الدرقية، حيث تحلل بروتيازات اليحلول lysosome جلوبيولين الدرقية تحليلاً مائياً إلى التيروسين (ت_٤)، وكمية أقل من ثلاثي يود التيروسين (ت_٣). ثم تنتشر هورمونات الدرقية إلى المصل.

و يتأثر استقلاب اليود في عدة أماكن رئيسية من خطوات التنظيم الذاتي المتتابعة. وأهمها :

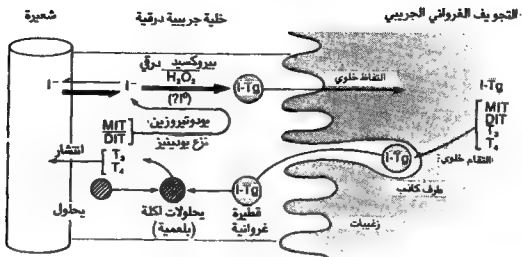
١ — فعالية آلية انتقال اليوديد

٢ — تعضون اليوديد

٣ — إفراز هورمون الدرقية

فعندما يتوافر اليوديد بكثرة في المصل كي ينتقل إلى داخل الخلية الدرقية، و يزداد تركيز اليوديد غير العضوي داخل الخلية إلى مستوى حرج، يتم كبت تعضون اليوديد، أي كبت يودنة جلوبيولين الدرقية. وهذا ما يسمى باحصار وولف تشايكوف block Wolff-Chaikoff^{٧٣} (الشكل ٦ - ٣). ولا يستمر إحصار التعضون هذا في الدرقية العادية، لأن التنظيم الذاتي يقلل آلية نقل اليوديد، مما يسبب نقصاناً في تركيز اليوديد غير العضوي داخل الخلية، فتحل « القرامل » عن عملية التعضون. وبهذا الأسلوب تتمكن الدرقية، عندما يتناول أي شخص غذاء غنياً باليود، من تنظيم قبط اليوديد، واستعمال ما هو ضروري لصنع كمية كافية من الهورمون الدرقي. وقد أثير في السابق لهذا الانخفاض الملائم في آلية نقل اليوديد في وجه تركيز عال منه خارج الخلية^٦، بـ « الانفلات » من إحصار ولف تشايكوف. ويحدث عكس هذه الحالة أيضاً، وهو أنه في أثناء فترات عوز اليوديد، يتم حفز آلية نقل اليوديد في محاولة لابقاء صنع هورمون الدرقية كافياً. ويحبط تأثير اليوديد المرتفع إفراز الهورمون الدرقي أيضاً. ولم تعرف الآلية المسؤولة عن هذا التأثير بالضبط. إلا أن هذا التأثير لليوديد المرتفع، ضئيل جداً في الغدة الدرقية العادية، و يقلل تركيزت^٤ المصلي ١٠٪ تقريباً فقط^{٦٧}.

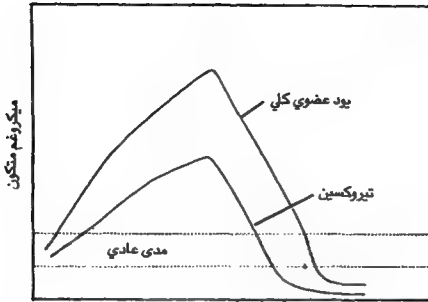
وتتعاظم عمليات التنظيم الذاتية الفسيولوجية المذكورة سابقاً، عند بعض الأشخاص المهيئين، خصوصاً الذين لديهم درقيات غير فعالة على نحو كاف، وتحت حفز مرتفع من الموجهة الدرقية، مما يجعل حدوث القصور الدرقي او حتى الوذمة المخاطية المكتملة^{٧٢} أمراً ممكناً. ومن الحالات التي تهيج هذا الاستعداد، التهاب هاشيموتو الدرقي^٦، ومرض جريفز بعد معالجته باليود المشع أو باستئصال الدرقية دون الكامل^٨، وأحياناً بعد استئصال الدرقية دون الكامل لمعالجة الأورام الدرقية^{١٣}. وتحدث الوذمة المخاطية اليوديديّة iodide myxedema مبدياً، بسبب استمرار كبت التعضون



الشكل ٦ - ٢

استقلاب اليود في الدرقية. ينقل اليود غير العضوي من البلازما الى داخل الخلية الدرقية ضد المنحدر الكيميائي الكهر بائي بآلية عبور فعالة تتم في الغشاء البلازمي. ويتأكسد اليود (غالباً الى العنصر الحر) بمجرد دخوله الخلية الدرقية، بواسطة بيروكسيداز الدرقية و بوجود بيروكسيد الهيدروجين. ثم يتعضون اليوديد المؤكسد مباشرة تقريباً باتحاده مع التيروزين الموجود في طليعة الهورمون الدرقي، جلو بيولين الدرقية (Tg). و يلفظ جلو بيولين الدرقية الميون داخل التجويف الجريبي بعملية تدعى الانتفاظ الخلوي exocytosis. ثم يدخل ثنائية الى داخل الخلية الدرقية بعملية تدعى الالتقام الخلوي endocytosis وهو يحتوي على احادي وثلاثي يود التيروزين (MIT and DIT)، والتيروكسين (ت ٤)، وثلاثي يود التيروزين (ت ٣). وتشمل هذه العملية بروز اطراف كائبة من الغشاء البلازمي للتمامي لالتقام جلو بيولين الدرقية، وبذلك تدخل حويصلات غشائية تحتوي على جلو بيولين الدرقية الى السيتو بلازم (قطيرات غروانية colloid droplets). وتلتقي المحلولات lysosomes المحتوية على بروتينازات، القطيرات الغروانية القادمة، وتلتحم معها لتصبح يحلولات أكلة. وتحلل الأنزيمات جلو بيولين الدرقية تحليلاً مائياً محررة اليود و تيروزينات وت ٤ وت ٣ الى البلازما غالباً بطريقة الانتشار. وينزع يود احادي وثلاثي يود التيروزين بأنزيم نزع يوديناز التيروزين. و يدخل اليود المحرر الى جعبة اليود داخل الخلية الدرقية.

(احصار ولف تشايكوف)، مع فشل آلية الانفلات التي تحدث عند الأشخاص العاديين. ولا يشاهد تأثير احباط صنع هورمون الدرقية مباشرة، بسبب احتياطي الهورمون الدرقي الكبير نسبياً، الموجود في جلو بيولين الدرقية. ويحدث القصور الدرقي عندما ينضب هذا الاحتياطي، وتعمل الموجة الدرقية بهذه العملية. و يتعاظم تأثير اليوديد الكابح على افراز الهورمون الدرقي من الغدة الدرقية الشاذة، إلا أن ذلك بمفرده، لا يسبب القصور الدرقي عادة، لأن التأثير الكابح على إفراز الهورمون يقل تلقائياً لاسباب غير معلومة، بعد مضي بضعة اسابيع^{١٩}.



الشكل ٦ - ٣

تأثير أو احصار ولف تشايكوف. عندما أعطيت جرعات متزايدة من اليوديد الى حيوانات التجارب، مثل الجرذان، كان هناك زيادة مبدئية في كمية اليود العنصري الكلية المتكونة، و يشكل التيريوكسين الجزء الأعظم منها. وعند جرعة حرجية معينة، أدت الزيادات المستمرة من اليوديد المعطى، الى انخفاض مستمر في تكوين اليود العضوي والهورمون الدرقي. و يترافق الاحباط المستمر لتعضون اليوديد مع زيادة متماثلة في تركيز اليوديد الحر داخل الخلية، رغم أن ذلك ليس موضعاً في الشكل.

ومن الممكن عكس القصور الدرقي المحدث باليوديد بازالة مصادره. ومصادره الكبرى التي يمكن أن تؤدي إلى الوذمة المخاطية myxedema في الولايات المتحدة الآن هي: الأدوية التي تحتوي على اليوديد مثل يوديد البوتاسيوم (SSKI) الذي يستعمل في أمراض الرئة الانسدادية المزمنة، والأميودارون amiodarone، ورماد الاعشاب البحرية الذي يمكن الحصول عليه من مخازن الأغذية الصحية. ومن المصادر الأخرى لليود محاليل التعقيم التي تحتوي على اليود، ومواد اليود الشعاعية التباينية contrast materials radioiodine ذات الأمد الطويل، كمثل التي تستعمل في صورة النخاع الشوكي myelogram.

التهاب الدرقية تحت الحاد SUBACUTE THYROIDITIS

إن التهاب الدرقية تحت الحاد هو التهاب حاد في الغدة الدرقية، وهو عادة شديد

الألم، و يعزى إلى عوامل فيروسية مختلفة. وفي الحالات الشديدة، يمكن وجود تهتك كاف في هندسة الدرقية الجريبي في مرحلة الالتهاب الحاد، يسمح بانفلات كميات كبيرة من هورمون الدرقية المخزون إلى الدورة الدموية. وتتميز هذه المرحلة المبكرة من التهاب الدرقية بقبط منخفض جداً أو معدوم من اليود المشع. وقد يؤدي الجمع بين تفريغ مخزون الهورمون الدرقي وعدم القدرة على صنع هورمونات درقية جديدة عندما يكون الالتهاب شديداً، إلى مرحلة ثانية من المرض يحدث فيها قصور درقي^{٣٦}. وبالرغم من أن فترة القصور الدرقي هذه عابرة عموماً، وتنصرف عند ٩٠٪ من المصابين بهذه الحالة، يجب أحياناً معالجة القصور الدرقي العرضي بهورمون الدرقية، حتى تعود المهام الدرقية العادية.

اسباب متفرقة ونادرة في الولايات المتحدة

MISCELLANEOUS RARE CAUSES IN THE UNITED STATES

عوز اليوديد Iodide deficiency: لم يعد هذا يشاهد في الولايات المتحدة بشكل أساسي، منذ إضافة اليود إلى الخبز و يودنة الملح.

مكونات الدراق Goitrogens: من النادر أن تسبب مكونات الدراق مثل الليثيوم القصور الدرقي^{٣٧}. ويعمل الليثيوم على الدرقية بشكل مماثل لليوديد، ويسبب قصور الدرقية عند الأشخاص المهيئين فقط، وهم أولئك المصابون باضطراب درقي ضماني.

خلل وراثي في الاستقلاب الدرقي Inborn errors of thyroid metabolism:

وهذه الحالات نادرة جداً. فقد لا يوجد قصور درقي إذا لم يكن العيب شديداً، بسبب زيادة حجم الدرقية (الدراق) التعويضي. ومن العيوب الاستقلابية التي تنتقل وراثياً، عيب في آلية انتقال اليوديد (عيب الاحتجاز trapping defect)، وعيب في تحضون اليوديد، وعيب في اقتران coupling اليودوتيروزينات لتكوين اليودوتيروينات (ت^٤ و ت^٣)، وعيب في نزع يودينيز deiodinase اليودوتيروزين، وفيه يكون اليود موجوداً في يودوتيروزينات غير فعالة هورمونياً، ولا يتمكن من أن يعيد دورته داخل الغدة الدرقية وبذلك يتم فقدانه في البول، وأخيراً هناك شذوذ في تركيب جلوبولين الدرقية.

القصور الدرقي الثانوي SECONDARY HYPOTHYROIDISM

المعالجة الاجتثاثية لغدوم نخامي

Ablative therapy for a pituitary adenoma : إن أكثر مسبب شائع للقصور الدرقي الثانوي هو علاجي المنشأ، و يتسبب عن الجراحة، والاشعة، أو علاج اجتثاثي آخر لمعالجة غدومات نخامية لحالات مثل ضخامة النهايات acromegaly ومرض كوشينج Cushing's disease .

غدوم نخامي كاره اللون **Chromophobe pituitary adenoma** : يحدث بدرجة أقل، قصور درقي ثانوي تلقائياً بسبب انضغاط النخامية العادية من ورم نخامي كبير.

أسباب أخرى لتدمير النخامية **Other causes of pituitary destruction** : من الممكن أن يحدث قصور الدرقي نتيجة مرض حبيبيومي **granulomatous disease**، مثل الغرناوية **sarcoidosis**، واحتشاء الغدة النخامية بعد الوضع (متلازمة شيهان **Sheehan's syndrome**) أيضاً .

القصور الدرقي الثلاثي Tertiary hypothyroidism

من الممكن أن يؤدي خلل العمل الوطائي **hypothalamic dysfunction** إلى نقص في إنتاج محررة التيروتروبين **TRH** الضرورية لإفراز الموجهة الدرقي **TSH** الكافي . ويمكن أن تنشأ الاضطرابات الوطائية عن عوامل عديدة تشمل الاورام (مثل الورم القحفي البيلعومي **craniopharyngioma**)، وإصابات الحوادث، وموه الرأس **hydrocephalus**، ومرضاً حبيبيومياً، والتهاب الدماغ **encephalitis** . ويحدث القصور الدرقي أحياناً بسبب عوز إفراز محررة التيروتروبين المنفرد بدون أي شذوذ واطائي ظاهر.

المقاومة المحيطية للهورمون الدرقي

THYROID HORMONE PERIPHERAL RESISTANCE

وصف ريفتوف **Refetoff** وزملاؤه^{٢٠} متلازمة نادرة فيها شذوذ هيكل، و بكم، ودراق، ومستويات مرتفعة من هورمونات الدرقي في المصل . وبالرغم من أن هذه المميزات الجسدية خاصة بالقدامة **cretinism**، فإن المرضى عاديون استقلالياً . و يعتقد أن المحافظة على الحالة السوية درقياً، تتم بفضل التركيز المرتفع للهورمونات الدرقي . و يفترض أن هؤلاء الأشخاص مروا بفترة قصور درقي داخل الرحم أو في أثناء نشأتهم المبكرة . وهؤلاء

المرضى ليسوا قاصرين درقياً عندما شوهوا لأول مرة، ولديهم مستويات مرتفعة من الهورمونات في البلازما، ولا يحتاجون إلى معالجة.

الظواهر السريرية للقصور الدرقي

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPOTHYROIDISM

خصائص عامة GENERAL CHARACTERISTICS

بخفض النظر عن المرض المسبب لعوز الهورمون الدرقي، فإن الظواهر السريرية للقصور الدرقي واحدة. إضافة إلى ذلك، هناك أعراض المرض المسبب للقصور الدرقي؛ فمثلاً، يسبب ورم النخامية كاره اللون أعراضاً لخلل في غدد صماء أخرى. وتشمل الظواهر السريرية المعروفة عموماً، ضعفاً وجلداً جافاً وقاسياً، ووسناً lethargy وقلة تحمل البرد وامسكاً وانتفاخ الوجه وشحوباً (الجدول ٦ - ١). وتشمل الظواهر الأقل شيوعاً أنفجاراً هشّة وأعراضاً رئوية rheumatic (آلاماً وتيبساً عضلياً بالدرجة الأولى) وتنميلاً ومذلاً

الجدول ٦ - ١

أمراض الوذمة المخاطية myxedema (٧٧ حالة : ٦٤ سيدة، ١٣ رجل)*

الأعراض	الأعراض	X
ضعف عام	٩٩ امسك	٦١
جلد جاف	٩٧ زيادة وزن	٥٩
جلد قلس	٩٧ سقوط الشعر	٥٧
وسن	٩١ شحوب الشفتين	٥٧
بطء الكلام	٩١ ضيق النفس	٥٥
وذمة في الجفنين	٩٠ وذمة محيطية	٥٥
شعور بالبرد	٨٩ بحة الصوت أو فقدته	٥٢
قلة التعرق	٨٩ فقدان الشهية	٤٥
برودة الجلد	٨٣ عصبية	٣٥
سماكة اللسان	٨٢ غزارة الطمث	٣٢
وذمة في الوجه	٧٩ خفقان	٣١
شعر جاف	٧٦ صم	٣٠
شحوب الجلد	٦٧ وجع بركي precordial	٢٥
اعتلال الذاكرة	٦٦	

paresthesia في الأصابع . وقد ينتج العديد من هذه الأعراض عن أسباب أخرى ليست خاصة بالقصور الدرقي . ويجب الانتباه أيضاً إلى أن أعراضاً ، لا يختص بها القصور الدرقي ، تحدث بدرجة أقل ، مثل العصبية . ويحتفظ بعض مرضى القصور الدرقي الشديد بانتباههم وبفكاهتهم ، وهي صورة سريرية تدعى « ذكاء الوذمة المخاطية myxedema wit » .

إن شدة ظواهر القصور الدرقي وانتباه المريض إليها ، لا تعتمد على مدى انخفاض مستويات الهورمون الدرقي فقط ، ولكنها تعتمد أيضاً على مدة القصور الدرقي ، والسرعة التي ينشأ بها . وهكذا عندما تفشل الغدة الدرقية بالتدريج ، لا ينتبه المريض أو أقاربه المقربون إلى التغيرات في حالتهم الجسدية . وبالمقابل فإن المرضى الذين يحدث عندهم قصور درقي سريع — بعد استئصال الدرقية الكامل أو إيقاف الأدوية الدرقية — يشكون بشدة من مختلف هذه الأعراض . وقد يصبح المريض وسناً جداً ، إذا كان القصور الدرقي شديداً ، وترك بدون علاج ، ثم يزل باتجاه غيبوبة الوذمة المخاطية myxedema coma ، وهذا في العادة يرافق مرضاً حاداً intercurrent illness .

وستبحث بعد ذلك ، ظواهر قصور الدرقية في أعضاء الاجهزة كل بمفردها .

الجهاز القلبي الوعائي CARDIOVASCULAR SYSTEM

لقد تمت مراجعة تأثيرات الهورمون الدرقي على القلب من دي جروت DeGroot^{١٤} وسيمونز Symons^{١١} . وترتبط التغيرات الباثوفسيولوجية في الجهاز الوعائي القلبي بنقص متطلبات الاكسجين من الأنسجة المحيطية . ونتيجة لانخفاض استهلاك الاكسجين ، يقل كل من حجم القبضة stroke volume وسرعة النبض ، مما يؤدي إلى نقص في النتاج القلبي cardiac output . وتطول فترة قبل القذف (PER) period. preejection في القصور الدرقي ، وتزداد نسبة فترة قبل القذف / وقت قذف للبطين الأيسر (left ventricular ejection time) / LDET / PEP . وقد يظهر في تخطيط القلب شذوذ عام — بطء قلبي جيبى sinus bradycardia بفولت منخفض ، وإطالة فترتي PR و QRS في حالات كثيرة . ويمكن أن يعزى الفولت المنخفض وابتعاد دقات القلب أحياناً ، إلى وجود انصباب في التامور pericardial effusion . وتزداد المقاومة الوعائية المحيطية peripheral vascular resistance . ويمكن مشاهدة تضخم القلب على أشعة

الصدر بسبب توسعه أو بسبب الانصباب التاموري . وبالرغم من احتمال ضخامة الانصباب، فمن النادر أن يحدث اندحاس tamponade لأن السائل يتجمع ببطء . كما يمكن ملاحظة انصباب جنوي pleural effusion على أشعة الصدر . وتبدو عضلة القلب مترهلة شاحبة من الناحية الباثولوجية . وعند الفحص النجسي تكون عضلة القلب مرتشحة بمواد تنصيف مثل السكريات المتعددة المخاطية mucopolysaccharides ، كما يوجد انتفاخ في ألياف عضلة القلب وبينها .

ومن الممكن أن يوجد لدى المريض بالوذمة المخاطية الشديدة أعراض تشبه أعراض هبوط القلب الاحتقاني . فمثلاً، يمكن أن يشكو المرضى من صعوبة التنفس عند الاجهاد، وضيق التنفس الاضطجاعي orthopnea ، وذمة محيطية peripheral edema . إلا أن الوذمة المخاطية، على العكس من الوذمة في هبوط القلب الاحتقاني، لا تكون منتظمة pitting عادة، ولا توجد علامات احتقان رئوي، مثل الخرخرة rales . والضغط داخل القلب عادي، وحجم الدم متقوص، وعادة ما يزيد النتاج القلبي مع التمرين، وهناك استجابة فعالة عادية لمناورة فالزلفا Valsalva maneuver . ويوجد انخفاض نسبي في جريان الدم واستهلاك الاكسجين عند مرضى الوذمة المخاطية بحيث يكون منحدر الاكسجين الشرياني الوريدي عادياً عموماً . وبمقارنة زيادة محتوى البروتين في الانصبابات المصلية serous effusions في قصور الدرقية، برشحات transudate هبوط القلب الاحتقاني، تحدث الأولى بافتراض زيادة في نفوذية الشعيرات capillary permeability ، بينما يكون الضغط الشعيري مرتفعاً في هبوط القلب الاحتقاني .

وهناك اختلاف في الرأي عما إذا كان بمقدور الوذمة المخاطية الشديدة أن تسبب هبوطاً احتقانياً في القلب ^{١٤،٤١،٦١} . وإجماع الرأي الآن، هو أن الوذمة المخاطية، بالرغم من أنها تسبب شذوذاً نسيجياً كبيراً في عضلة القلب، إضافة إلى التغيرات في خصائص انقباضية العضلة القلبية، فإن هذه التغيرات ليست شديدة لدرجة إحداث هبوط قلب احتقاني . ويعجل بحدوث هبوط القلب الاحتقاني الذي يصحب القصور الدريقي، امراض القلب المترائمة، مثل أمراض الشريان التاجي أو الصمامات .

وهناك جدل أيضاً حول العلاقة بين الوذمة المخاطية وتصلب الشرايين (التصلب العصيدي atherosclerosis) . والمعلومات عن هذا الموضوع متناثرة و يصعب تفسيرها بعض

الشيء، وبالدرجة الأولى بسبب النسبة العالية لحدوث تصلب الشرايين عند المسنين الأسوياء درقياً. ويرتفع الكوليستيرول والجلسيراييدات الثلاثية في المصل في القصور الدرقي، بسبب قلة تصفيتها من البلازما وليس بسبب زيادة صنعها^{٣٣، ٤٤}. وقد أشارت دراسة حديثة إلى أن نسبة الكوليستيرول في البروتينات الدهنية، المنخفضة إلى العالية الكشافة، مرتفعة في القصور الدرقي^{٥٣}. وتشير إحدى وجهات النظر^{٥٨}، إلى أنه بالرغم من وجود تصلب الشرايين بكثرة في القصور الدرقي، فإن ذلك ينتج عن فرط ضغط الدم المتزامن، وليس عن عوز الهورمون الدرقي أو فرط الكوليستيرول في الدم. ومن ناحية أخرى، يعجل القصور الدرقي التمسد atherogenesis في الحيوانات التي تطعم الكوليستيرول، وبالعكس يجنب إعطاء الهورمون الدرقي حيوانات التجارب التأثير الممسد atherogenic للكوليستيرول الغذائي. وتنحو هذه المعلومات نحو تأكيد الرأي بأن القصور الدرقي بذاته، يهيئ الشخص لتصلب الشرايين. ومن الآراء المتطرفة عن هذا الموضوع، الرأي بأن لدى مرضى القصور الدرقي دون السريري (مستويات موجهة درقية مرتفعة، مع مستويات هورمون درقي عادي)، نسبة عالية من تصلب الشرايين. إلا أن المعلومات الأحدث لا تؤيد هذا الرأي.

وبالرغم من الزيادة الظاهرة (لأي سبب كان) لأمراض الشريان التاجي في القصور الدرقي، فإن الذبحة الصدرية واحتشاء العضلة القلبية لا تزيدان. ويفترض أن يتسبب هذا عن انخفاض حاجة جميع الأنسجة إلى الأكسجين بما فيها عضلة القلب. لذلك فإن قياس تركيز الانزيمات العضلية (SGOT, CPK) في الدم مهم، قبل بدء معالجة المرضى المسنين المصابين بقصور درقي متوسط أو شديد، بالهورمونات الدرقية. وذلك لأن القصور الدرقي نفسه قد يسبب ارتفاع مستويات هذه الانزيمات، بسبب انخفاض تصفيتها من البلازما. فما لم يتم اختبار المرضى عند بدء العلاج، يمكن إساءة تفسير ارتفاع الانزيمات فيما بعد، على أنه دليل على احتشاء عضلة القلب الحاد.

وهناك تشابه مدهش بين التأثيرات السريية لهورمونات الدرقية والكاتيكولامينات على الجهاز القلبي الوعائي. وقد اقترح أن انخفاض تأثيرات الكاتيكولامينات، مسؤول جزئياً عن بعض التغيرات القلبية الوعائية في القصور الدرقي. وعموماً هناك كثير من الجدل حول هذا الموضوع^{٣٩}. فعلى سبيل المثال، تزداد مستويات الكاتيكولامينات في البول

والمصل في القصور الدرقي . واستجابة النسيج العضلي القلبي من قسط قاصرات درقياً ، عادية للكاثيكولامينات^{١٠} . وتهتم بعض الأبحاث النشطة بتأثير الهورمون الدرقي على عدد وفعالية مستقبلات الكاثيكولامينات في عضلة القلب . وقد ذكر بعض الباحثين انخفاض عدد مستقبلات بيتا الأدرينالية ، في خلايا عضلة القلب التي استتبت في غياب الهورمونات الدرقيّة^{٦٣} . وبطريقة مقابلة ، هناك دليل على أن استئصال الدرقيّة يزيد عدد مستقبلات ألفا الأدرينالية في عضلة القلب^{٤٠} . وإجماع الرأي الآن هو أن للهورمون الدرقي تأثيراً مباشراً على القلب ، مستقلاً عن تأثير الكاثيكولامينات . وتبقى العلاقة المتداخلة الصحيحة ، بين تأثير الهورمونات الدرقيّة والكاثيكولامينات على عمل القلب ، بحاجة إلى توضيح .

الجهاز التنفسي RESPIRATORY SYSTEM

إن تأثيرات القصور الدرقي على الجهاز التنفسي طفيفة ، إلا إذا كان شديداً ولمدة طويلة ، أو كان هناك مرض رئوي ضمني شديد . والأسباب التي تجعل للقصور الدرقي بعض التأثير على الجهاز التنفسي عديدة . فمن الممكن أن تعاق التهوية ventilation العادية بسبب الانصبابات الجنبوية pleural effusions ، وضعف العضلات التنفسية . ولعل تأثير هورمونات الدرقيّة على مراكز التنفس في جذع الدماغ brain stem ، مهم جداً . كما أن حفر التنفس الناتج عن عوز الأكسجين وفرط الكبريتية hypercapnia ضعيف في الوزمة المخاطية myxedema^{٧٧} . وإن حدوث هبوط تنفسي هو أكثر حدث مهم يهيء المريض إلى غيبوبة الوزمة المخاطية myxedema coma . وعندما يتعرض المريض المصاب بقصور درقي غير واضح إلى الجراحة ، تتأخر عودة التنفس العادي التلقائي أحياناً ، مما يستدعي التهوية المساعدة assisted ventilation ، لمدة طويلة من الوقت ، حتى يتحدد المرض الضمني . ويمكن أن تسبب المهدئات والمخدرات هبوطاً تنفسياً شديداً وطويلاً عند المرضى القاصرين درقياً .

الجهاز الهضمي GASTROINTESTINAL TRACT

بالرغم من أن أكثر الأعراض الشائعة التي تؤدي إلى تقييم القصور الدرقي هو زيادة الوزن والسمنة ، يندر أن يكون لدى القاصرين درقياً زيادة وزن ضخمة على هذا الأساس . ويكون الوزن الزائد ، إذا وجد ، قليلاً في العادة ، ويرجع إلى تكديس السكريات

المتعددة المخاطية mucopolysaccharides، أكثر من النسيج الدهني. وحقاً، تقل الشهية عادة في القصور الدرقي الشديد. ويصاحب القصور الدرقي قلة الحركة العامة في الجهاز الهضمي. ويكثر عرض الاسماك نسبياً، وقد يرجع إلى نقصان حركة الأمعاء، إضافة إلى انخفاض مدخول الغذاء، وقد يؤدي نقصان الحركة الدودية peristalsis في الحالات الشديدة إلى العلوص ileus وضخامة القولون megacolon. ومن النادر أن يكون قصور الدرقية الشديد مصحوباً بالحجن ascites، ولكنه أقل شيوعاً بكثير من الانصباب الجنبوي والتاموري pleural and pericardial effusions. وقد ينخفض الغشاء المخاطي للمعدة والأمعاء إلى درجة من الضمور، ولهذا يكثر وجود اللاكلورية achlorhydria. و يوجد لدى حوالي ثلث مرضى القصور الدرقي الأولي أجسام مضادة لخلايا المعدة الجدارية parietal، وينشأ لدى ثلث هؤلاء فقر دم وبيل pernicious anemia^{٦٤}.

ظواهر دموية HEMATOLOGIC MANIFESTATIONS

يقدر أن حوالي ثلث مرضى قصور الدرقية يعانون من فقر الدم. إلا أن نصف حالات فقر الدم هذه تعتبر فسيولوجية أكثر منها مرضية. وسبب ذلك أن حاجة الأنسجة المحيطية المنخفضة من الأكسجين تؤدي إلى نقصان في تنسبه تكون الدم hematopoiesis^{٦٥}. وتكون كتلة خلايا الدم الحمراء بالتالي منخفضة، ويكون النقي marrow قليل الخلايا. وقد يكون مدى نقصان كتلة خلايا الدم الحمراء مستتراً بسبب انخفاض حجم البلازما في قصور الدرقية. وإضافة إلى فقر الدم الفسيولوجي، السوي خلية normocytic، السوي صبغة normochromic، يمكن أن يوجد فقر الدم الوبيل anemia pernicious لدى حوالي ١٠% من المرضى المصابين بقصور الدرقية. ويقارن هذا بنسبة ١٢% من المصابين بمرض جريفز. ويشيع وجود عوز الحديد لدى القاصرات درقياً قبل الایاس بسبب غزارة الطمث. وقد تقلل اللاكلورية، إذا وجدت، من امتصاص الحديد أيضاً. ومن النادر أن يُسهم عوز حمض الفوليك بفقر دم خلوي كبري macrocytic، وقد ينتج العوز عن فقدان شهية المريض، واحتمال سوء الامتصاص malabsorption. وقد يصاحب القصور الدرقي أحياناً شذوذ في التجلط بسبب انخفاض فعالية عوامل التجلط، وزيادة فعالية انحلال الفيبيرين fibrinolysis، وخلل في التصاق الصفائح وتراصها platelet adherence and agglutination^{٦٥، ٦٦}.

وقد يبدو في أثناء مراحل المعالجة المبكرة بالهورمون الدرقي، أن فقر الدم الفسيولوجي، السوي خلية، السوي صبغة، يسوء لأن حجم البلازما يزداد نحو العادي بدرجة أسرع من زيادة كتلة خلايا الدم الحمراء.

الوظائف الكلوية RENAL FUNCTION

ينخفض جريان الدم الكلوي والرشح الكببي glomerular filtration في القصور الدرقي. و ينعكس هذا في انخفاض التتاج البولي والتأخر في إفراغ حمل مائي excretion of water load. وهناك دليل على أن انخفاض تصفية الماء الصافي، يمكن أن يرجع عند بعض المرضى إلى زيادة أو إفراز غير ملائم من الفازوبريسين vasopressin^{٩٧}. ومن المهم جداً، عدم إعطاء ماء صاف بكمية زائدة في الوريد، عند معالجة مرضى القصور الدرقي داخل المستشفى، بسبب انخفاض القدرة على إفراغ الماء، الذي يؤدي إلى عوز الصوديوم في الدم hyponatremia والتسمم المائي.

الجهاز الهيكلي SKELETAL SYSTEM

إن تأثيرات القصور الدرقي داخل الرحم وفي الفترة الوليدة أعظم بكثير من تأثيراته عند البالغين. وإعاقة النمو الهيكلي ميزة بارزة في القدامة cretinism. وقصور الدرقية عند الأطفال مصحوب بظهور مرقط stippled في مراكز التنظيم المشاشي epiphyseal ossification centers. ويتخلف نمو العظام الطويلة بدرجة أكبر من نمو الهيكل المحوري. وعمر العظام في الصور الشعاعية أقل بصورة مميزة من العمر الزمني. وتغير الهورمونات الدرقية نسبة إعادة دورة العظم bone turnover أيضاً. ففي فرط الدرقية تزداد إعادة دورة العظم بينما تقل في القصور الدرقي. ولكن مثل هذه التأثيرات طفيفة لدى البالغ القاصر درقياً.

وظائف الغدد الصماء ENDOCRINE FUNCTION النخامية PITUITARY

هناك تضخم نخامي سرجي pituitary sellar عند الفحص الشعاعي في القصور الدرقي الأولي ذي الأمد الطويل، وخاصة عند الأطفال ٣٧، ٧٠. وهذا لا يعني بالضرورة وجود ورم نخامي، ولكنه ينتج عن فرط تنسج خلايا التيروتروف hyperplasia thyrotroph. ويمكن أن يكون القصور الدرقي مصحوباً بفرط البرولاكتين في الدم

hyperprolactinemia^{٢٦}، وبدرجة أقل بثر اللبن galactorrhea^{٢٧}. والتفسير المحتمل لفرط البرولاكتين الدموي، هو أن محررة التيروتروبين TRH تحفز إفراز الموجة الدرقية TSH والبرولاكتين من النخامية. كما أن إعطاء العوامل التي تنتج الدوبامين agents dopaminergic، إلى مرضى القصور الدرقي الأولي، يكبت مستويات الموجة الدرقية والبرولاكتين المرتفعة^{٢٨}. وفي القصور الدرقي الأولي الشديد، ينخفض إفراز هورمون النمو، ويسهم ذلك بقصر قامة الاطفال المصابين بهذه الحالة. وباعطاء الهورمون الدرقي يصبح تحرير هورمون النمو عادياً.

الغدد الكظرية ADRENALS

تنظم الهورمونات الدرقية نسبة استقلاب الستيرويدات الكظرية المحيطة، مع تدني نسبة إعادة دورتها turnover في القصور الدرقي، والعكس بالعكس. لذلك يوجد في القصور الدرقي، إفراز بولي منخفض من مستقبلات الكورتيزول. ومع ذلك فإن المستويات المصلية للكورتيزول والألدوستيرون لا تتغير كثيراً. واستجابة الغدة الكظرية إلى موجة القشرة الكظرية ACTH الاصطناعية^{٣٨}، واستجابة الكورتيزول إلى نقص سكر الدم المحدث بالانسولين، عادية عموماً، ولكنها من الممكن أن تقل في القصور الدرقي الشديد، الطويل الأمد. ولأن معالجة القصور الدرقي بهورمونات الدرقية تؤدي إلى زيادة استقلاب هورمونات القشرة الكظرية، فمن الواجب التأكد من أن للنخامية احتياطياً كافياً من ACTH، حتى تستطيع أن تجابه هذا التحدي. إضافة إلى ذلك، من الممكن أن يحدث قصور كظري أولي أو متلازمة شميث Schmidt's syndrome، بمصاحبة التهاب الدرقية المناعي الذاتي (التهاب هاشيموتو الدرقي)^{٣٩}. لذلك، فإن من المهم قياس مستوى الكورتيزول المصلي في الصباح الباكر على الأقل، قبل البدء في تعويض الهورمون الدرقي لمعالجة القصور الدرقي. ويوصى بإجراء اختبار تنبهي باستعمال ACTH اصطناعية. ويمكن أن تصاحب هذه الحالة، قصور غدد صماء أخرى تشمل مرض السكري، ونادراً، خللاً قديماً gonadal ونخامياً^{٤٠}.

الغدد الفندية GONADS

يؤدي القصور الدرقي قبل البلوغ، إذا لم تتم معالجته، إلى تأخر النضج الجنسي أو انعدامه. ومع ذلك، يمكن أن يصاحب القصور الدرقي أحياناً، بلوغ مبكر أو ثر اللبن

galactorrhea^{٧٠}. ويسبب القصور الدرقي لدى البالغين، انخفاضاً في نضج الخلايا الانبثائية germ cells. وينتج عن هذا دورات لاإباضية anovulatory cycles وغزارة الطمث عند الإناث، وقلة النطاف oligospermia عند الذكور. وغالباً ما تكون القاصرات درقياً عقيمات. ومن الممكن أن يكون إفراز موجهة القند gonadotrophin النخامية منخفضاً بدرجة قليلة، خصوصاً عند السيدات بعد الإياس. ويمكن لفرط البرولاكتين الدموي hyperprolactinemia، عندما يكون موجوداً، أن يسهم في نقصان النشاط القندي. وكما هو الحال بالنسبة للجلوكوكورتيكويدات، ينخفض استقلاب الاندروجين والاستروجين المحيطي.

ظواهر متفرقة MISCELLANEOUS MANIFESTATIONS

إن انقباض العضلات وارتخاءها بطيء في القصور الدرقي بصورة مميزة، ويتضح هذا في أثناء الفحص السريري بارتخاء منعكس وتر أخيل البطيء. وهناك زيادة في تركيز أنزيمات عضلية مصلية مختلفة في القصور الدرقي، بسبب نقص تصفيتها من البلازما، أكثر منها بسبب تحلل العضلات. وقد تكون العضلات، كما هو الحال بالنسبة للقلب، مرتشحة بالسكريات المتعددة المخاطية، حيث يشاهد تورم في الألياف العضلية مع فقدان تخطيطاتها striations العادية. ويشكو القاصرون درقياً كثيراً من أعراض عضلية هيكلية عامة مثل الألم والتيبس في العضلات والمفاصل. وقد تسوء هذه الأعراض مؤقتاً في بداية المعالجة التعويضية بهورمونات الدرقية.

وكثيراً ما يكون الجلد متورماً، خصوصاً في منطقة حول الحجاج periorbital، والسبب الأولي هو تراكم السكريات المتعددة المخاطية. وقد يحدث تورم غير منتظم pitting non في الرقبة واليدين والقدمين، وعندما يوجد في الرسغ، تحدث متلازمة النفق الرسغي carpal tunnel syndrome. وبصورة خاصة، يكون الجلد بارداً وشاحباً، وأحياناً مائلاً إلى الصفرة بدرجة قليلة. وتعكس هذه التغيرات نقصان جريان الدم وفرط الكاروتين الدموي (وينشأ عن انخفاض تصفية الكاروتين من البلازما). ويمكن أن يكون الجلد أكثر رقة من العادي. وبشكل خاص، لا يحدث فقدان لصبغة الجلد في القصور الدرقي الأولي، والذي يجب أن ينبه وجوده الفاحص إلى احتمال وجود القصور الدرقي الثانوي. ويمكن أن تظهر الكدمات إذا كان تجلط الدم غير طبيعي. ويكون الشعر جافاً ويتقصف بسهولة بصورة مميزة. ومن النقاط المفيدة عند أخذ التاريخ المرضي الاستفسار عما

إذا قلل المرضى من استعمال الشامبو عند غسل شعورهم. ويمكن أن تشاهد خفة في الجانب الخارجي من الحواجب، خاصة عند المرضى المسنين، إلا أن هذه العلامة ليست مميزة.

تشخيص قصور الدرقية DIAGNOSIS OF HYPOTHYROIDISM

بينما يكون تشخيص القصور الدرقي السريري الواضح سهلاً، يشكل تشخيص القصور الدرقي الطفيل صعوبة بالغة. إلا أن توافر اختبارات حساسة وجديدة، لقياس المهام الدرقية، يجعل بالامكان تشخيص القصور الدرقي المبكر. ففي القصور الدرقي المبكر يكون التاريخ المرضي، والفحص الجسدي مضللين، حيث يشكو بعض المرضى، على سبيل المثال، من خفقان وعصبية ونقص في الوزن، وهذه ظواهر قلماً ترافق قصور الدرقية. وأهم عامل في تشخيص القصور الدرقي، هو أن نشك في وجوده. فقياس تركيز الهورمونات الدرقية في المصل، ليس مكلفاً نسبياً، ويجب إجراء الفحص، إذا افترضنا وجود المرض، خصوصاً لدى المولدين المسنين، حتى عندما تكون الاعراض المميزة غائبة. وهناك اختبارات مختلفة وقيمة في تشخيص القصور الدرقي.

التيروكسين المصلي ومنسب التيروكسين الحر

Serum thyroxine and free thyroxine index

تبقى هذه الاختبارات عماد تشخيص القصور الدرقي. وباستثناء حالة المقاومة المحيطية لعمل الهورمون الدرقي النادرة جداً، يكون لدى مرضى القصور الدرقي، بغض النظر عن سببه، تركيز منخفض من التيروكسين الفعال استقلابياً في المصل. وهورمون الدرقية الحر في البلازما هو الفعال بيولوجياً. وهو في توازن مع مجمع كبير جداً من هورمون غير فعال ومربوط بالزلال. ففي كثير من الحالات، لا يعطي قياس ت₄ الكلي في المصل انمكاساً دقيقاً عن حالة المريض الاستقلابية، بدون قياس مستوى الهورمون الحر. فمثلاً إذا كان جلوبولين رابط التيرونين TBG، مرتفعاً في البلازما، كما يحدث عند المرضى الذين يتناولون الاستروجينات، يمكن لتركيز ت₄ الكلي أن يكون ضمن المدى العادي مع أن المريض قاصر درقياً.

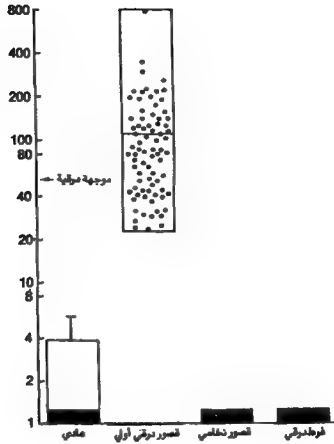
ويمكن قياس منسب ت₄ الحرة بطرق، تسمح بتعديل الاختلافات الناتجة عن تركيز الزلالات رابطة الهورمون في البلازما. ومن المهم التأكيد على أن منسب ت₄ الحر

FT4I ليس قياساً حقيقياً لـ T₄ الحر في البلازما ، ولكنه مجرد تعبير عن هذا القياس . واختبار قبضت T₃ الراتيني (RT3U) هو أحد الطرق الشائعة المستخدمة في تحديد منسب T₄ الحر . ويجب عدم الخلط بين هذا الاختبار وقياس T₃ في البلازما . ومبدأ هذا الاختبار هو أنه كلما انخفض ارتباط الهورمون بالزلالات رابطة الهورمون ، ازدادت كمية T₃ الموسومة شعاعياً التي ترتبط بالبروتين . ويمكن استعمال T₃ الموسوم شعاعياً ، ولكن استعمال T₃ أسهل . وتقدم عدة مختبرات نتيجة منسب T₄ الحر على أنه حاصل ضرب تركيز T₄ الكلي في البلازما (الذي يقاس عادة بمقاييس مناعية شعاعية ، او بطريقة الربط التنافسية) ، في نتيجة اختبار قبضت T₃ الراتيني . إلا أن هناك اختبارات أحدث تم تطويرها وتسويقها مؤخراً ، وتقيس مستويات T₄ الحر في البلازما مباشرة .

ومن الممكن في بعض الأحوال ، أن يقدم قياس منسب T₄ الحر أيضاً ، معلومات مضللة عن حالة المريض الاستقلابية الحقيقية . فمثلاً يكون منسب T₄ الحر (باستعمال قبضت T₃ الراتيني) ، لدى المرضى بيلة شديدة أقل من العادي^{١٢} ، بالرغم من أنهم أسوأاء درجياً استقلابياً^{١٣} . وبالفعل يمكن أن يكون تركيز T₄ الحر الحقيقي مرتفعاً ، إذا قيس بواسطة الديال التوازني equilibrium dialysis^{١٤} .

الموجهة الدرقية المصلية Serum TSH

عندما يكون التقرير عن منسب التيروتوكسين الحر أقل من العادي ، يتم التأكد من القصور الدرقي الأولي (أكثر الأشكال شيوعاً) بقياس تركيز الموجهة الدرقية المصلية (الشكل ٦ - ٤) ، إذ ينتج عن الآلية التجاوبية بين الهورمونات الدرقية والغدة النخامية زيادة في إفراز الموجهة الدرقية عندما ينخفض تركيز الهورمون الدرقي المحيطي . وليس هناك حاجة لإجراء المزيد من الفحوصات في الغالبية العظمى من حالات القصور الدرقي لاثبات التشخيص . فالارتفاع المتوسط في تركيز الموجهة الدرقية يفرق بوضوح بين القصور الدرقي الأولي ومتلازمة سوي الدرقية المللوث "euthyroid sick" syndrome (انظر النقاش السابق) ، حيث يكون لدى المرضى المصابين بأمراض غير درقية ، مستويات متدنية من T₄ الكلي لا يتم تعديلهما بمنسب T₄ الحر . وإذا لم تكن مستويات الموجهة الدرقية المصلية مرتفعة وما زال تشخيص القصور الدرقي موضع شك ، وجب عندها إجراء المزيد من الاختبارات لاستبعاد القصور الدرقي الثانوي أو الثلاثي (انظر لاحقاً)



الشكل ٦ - ٤

الموجهة الدرقية TSH المصلية في القصور الدرقي. في قصور الدرقية الأولي، تكون مستويات الموجهة الدرقية مرتفعة بوضوح عندما تقارن بالمستويات لدى أشخاص عاديين أو مصابين بقصور درقي ناشئ عن قصور نخاعي. وفي فرط الدرقية تكون الموجهة الدرقية محبطة. تشير المناطق القاتمة إلى الحد الذي يمكن عنده قياس الموجهة الدرقية في المقاييس.

ت ٣ المصلي T3 Serum

إن تركيز ت ٣ المصلي منخفض بشكل عام في القصور الدرقي الواضح سريريا. ومع ذلك فإن قياس ت ٣ بمقاييس مناعية شعاعية غير مفيد في تشخيص القصور الدرقي المبكر^{٣٥}. فمثلا عندما تفشل الغدة الدرقية بشكل متزايد، نتيجة التهاب هاشيموتو الدرقي، يزيد حفز الموجهة الدرقية لافراز ت ٣ بكمية أكبر من ت ٤. ويمكن بذلك وجود فترة من القصور الدرقي، يحفظ حفز الموجهة الدرقية خلالها مستويات ت ٣ في البلازما ضمن المدى العادي، بالرغم من كون منسب ت ٤ الحر متدنياً. وبالعكس يمكن أن يكون ت ٣ المصلي

منخفضاً عند المصابين بأمراض غير درقية شديدة، حتى عندما يكون المريض سوياً درقياً، كما تشير إلى ذلك الدلائل التشخيصية الأخرى^{١١}.

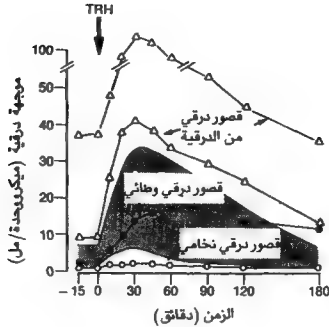
اختبار تنبيه محررة التيروتروبين TRH stimulation test

يستعمل في هذا الاختبار هورمون محررة التيروتروبين المتعددة البيبتيدات الاصطناعية. وتحفز محررة التيروتروبين، بزرقة سريعة في الوريدية مقدارها ٢٠٠ — ٤٠٠ ميكروغم، إفراز الموجة الدرقية TSH من النخامية الأمامية^٢ (الشكل ٦ — ٥). وتحدث قمة استجابة الموجة الدرقية بعد ٢٠ — ٤٠ دقيقة من زرقه محررة التيروتروبين. لذلك، من الضروري الحصول على مستوى الموجة الدرقية الأساسي وعينة أو اثنتين من الدم فقط، بعد ٣٠ — ٦٠ دقيقة من زرقه محررة التيروتروبين. واختبار محررة التيروتروبين قيم جلياً في تشخيص الغرط الدرقي، حيث يحبط نشاط هورمون الدرقي المحيطي استجابة الموجة الدرقية إلى حفز محررة التيروتروبين؛ ومع ذلك، فإن فائدته محدودة في تشخيص القصور الدرقي الأولي الذي يترافق دائماً مع مقدار أساسي مرتفع من الموجة الدرقية. لهذا السبب، لا توجد هناك ضرورة لإجراء اختبار حفز محررة التيروتروبين في تشخيص القصور الدرقي الأولي، إذا كان مستوى الموجة الدرقية الأساسي مرتفعاً.

واختبار محررة التيروتروبين، بالمقارنة مع تشخيص القصور الدرقي الأولي، أساسي في تشخيص القصور الدرقي الثانوي (النخامي) أو الثلاثي (الوطائي) (الشكل ٦ — ٥)؛ إذ تكون استجابة الموجة الدرقية إلى حفز محررة التيروتروبين متدنية في قصور الدرقي الثانوي. أما في قصور الدرقي الشلشي، فتكون الاستجابة عادية، بالرغم من أنها كثيراً ما تكون متأخرة، ويجب لذلك، قياس استجابة الموجة الدرقية بعد ساعتين من زرقه محررة التيروتروبين، إذا كان احتمال (ضئيل للغاية) وجود هذه الحالة موجوداً.

اختبارات أخرى Other tests

بمجرد إثبات تشخيص القصور الدرقي، يمكن إجراء عدد من الاختبارات الأخرى لمعرفة سبب الهبوط الدرقي. فمثلاً، يوحي اكتشاف أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية أو مضادة الجسيم الصغري الدرقي، بشدة، بأن القصور الدرقي مرتبط بالتهاب هاشيموتو الدرقي الضمني المناعي الذاتي^{٣٠١}. وما يجب إدراكه مع ذلك، أنه يمكن اكتشاف



الشكل ٦ - ٥

اختبار محررة التيروتروبين TRH. تزرق محررة التيروتروبين في جرعة وريدية في وقت يساوي صفراً. تبين المنطقة المظلمة استجابة الموجة الدرقية TSH عند مجموعة عادية من الناس لا تعاني من مرض درقي. لاحظ في حالتي قصور الدرقية الدرقية (الأولي) امكانية وضع التشخيص بناء على ارتفاع مستوى الموجة الدرقية الاساسي فقط. وأهم من ذلك، تكون استجابة الموجة الدرقية إلى محررة التيروتروبين في قصور الدرقية الوطائي (الثاني)، ضمن المدى العادي، بينما تكون الاستجابة في قصور الدرقية النخامي (الثانوي) دون المدى العادي.

الأجسام المضادة هذه بكثرة في مرض جريفز، كما توجد نادراً في التهاب الدرقية تحت الحاد^١. ويمكن أن تبقى أجسام مضادة الجسيم الصغري إيجابية، في القصور الدريقي الأولي الضامر، حتى إذا أصبحت أجسام مضادة جلوبيولين الدرقية سالبة.

ولا يساعد اختبار قبط اليود المشع أو المنخفض دائماً في تحديد ما إذا كان المريض قاصراً درقياً أم لا، لأن القبط قد يكون منخفضاً أو عادياً أو مرتفعاً في القصور الدريقي، ويعتمد هذا على نشاط الجريبات الدرقية الباقية. وقد يكون قبط اليود المشع شديد الانخفاض أو معدوماً في أنواع معينة من الفرط الدريقي، كالتى تصاحب التهاب الدرقية تحت الحاد، أو إنتاج هورمون الدرقية من مكان متبذ. ويمكن أن يظل قبط اليود المشع منخفضاً في أثناء مرحلة القصور الدريقي في التهاب الدرقية تحت الحاد. ويعود قبط اليود المشع إلى المستوى العادي قبل عودة الحالة السوية درقياً في هذا المرض. وأحياناً، يكون قبط

اليود المشع من الدرقية منخفضاً جداً ، بسبب تناول أو زرق مركبات تحتوي على اليود . وفي هذه الظروف ، تكون تفرسة الدرقية الفلورية قيمة جداً ، إذا كان النسيج الدرقي في الرقة موضع سؤال فعلاً . و يستعمل في هذه التفرسة مصدر خارجي لأميرسيم ٢٤١ (AM 241) الذي يوجه من مصدر تسديد خارجي إلى الدرقية . وهذا يصدر أشعة س بتنشيط جزئيات اليود داخل الدرقية ، ويمكن تنظيم كاشف بشكل خاص ، لقياس إصدار أشعة س من جزئيات اليود المستقرة . وهكذا تبين التفرسة الفلورية توزيع اليود المستقر غير المشع ، وكميته التفرسية داخل الدرقية . وتعرض التفرسة الفلورية المريض إلى إشعاع ضئيل جداً (حوالي ٥٠ ميليراد) إذا قورنت بصورة الصدر الشعاعية^{٢٠} . وهكذا إذا لم يكتشف قبط يود مشع في القصور الدرقي المشتبه به ، ورغم ذلك أظهرت تفرسة أميرسيم ٢٤١ الدرقية مخزون يود درقي عادياً ، فمن الممكن أن يكون اليود من منشأ خارجي قد أثر على قبط اليود المشع ، أو كان بالفعل مسؤولاً عن القصور الدرقي (مثل قصور الدرقية المحدث باليود) . ويمكن التأكد من هذا الاشتباه بقياس تفرغ اليوديد في البول ؛ إذ يوحي بقوة ، تفرغ أكثر من مغم واحد من اليوديد يومياً ، بزيادة المدخول الغذائي . وتشخيص الوزمة المخاطية اليودية iodide myxedema مهم ، لأن عكس القصور الدرقي ممكن .

وتقيس الاختبارات المستعملة حالياً في إثبات تشخيص القصور الدرقي ، مستويات الهورمونات في بلازما المريض . ويجب إدراك أن هذه الاختبارات ليست مباشرة ، وأن الاختبار النهائي هو الذي يحدد ما إذا كان المريض يعاني من التأثيرات القليلة لهورمون الدرقية على الأنسجة المحيطة . وللأسف لا توجد هناك اختبارات سهلة ، خاصة ، ويمكن أعادتها لقياس هذا الأمر . فلم يعد استعمال نسبة الاستقلاب الأساسية BMR دارجاً . و يقيس هذا الاختبار استهلاك الفرد للأكسجين في أثناء الراحة بمقياس التنفس . واستهلاك الأكسجين منخفض في القصور الدرقي . وبسبب الاختلافات الواسعة في المدى العادي ، جرت محاولات لتعديل نسبة الاستقلاب الأساسية بالنسبة إلى مساحة سطح الجسم ، والعمر والجنس ، أو التأكد بأن المريض مرتاح تماماً . ولا يزال هناك رغم ذلك ، اختلافات كبيرة ، والاختبار مكلف ، و يستهلك وقتاً طويلاً ، وليس حساساً .

وقد تم استعمال اختبار آخر لقياس التأثيرات القليلة جداً لهورمون الدرقية على الأنسجة المحيطة ، وهو جهاز التصوير الحركي photomotogram ، وهو جهاز بسيط يقيس

سرعة ارتفاع منعكس وتر أخيل. يركع المريض على كرسى بحيث تحجز القدم شعاعاً ضوئياً كهربائياً. يطرُق وتر أخيل، فتبدأ ساعة توقيت بالعمل، وتوقف عندما يعود وتر أخيل إلى موضعه الأصلي. إن وقت الارتخاء النصفى العادي هو ٢٣٠ — ٣٥٠ ميلي ثانية تقريباً. ويطول وقت الارتخاء في القصور الدرقي بصورة مميزة. وقيمة الاختبار مع ذلك، محدودة بسبب التداخل الواسع مع المدى العادي، وبسبب تأثير حالات عصبية عضلية أخرى واسعة المدى، إضافة إلى عوامل دوائية أيضاً. و يقدم قياس فترة OKd معلومات مماثلة لاختبار منعكس وتر أخيل. وهذه الفترة هي الوقت اللازم بين بدء مركب QRS في تخطيط القلب ووصول موجة النبض إلى الشريان العضدي كما تحدده أصوات كوروتكوف Korotkoff sound. وتزداد فترة QKd بشكل خاص في القصور الدرقي. واستعمال هذا الاختبار محدود، للأسباب المذكورة بالنسبة إلى جهاز التصوير الحركي، لذلك يندر استعماله أيضاً.

وقد يؤدي نقصان هورمونات الدرقية إلى تغيرات في عدة مركبات مختلفة في الأنسجة والدم، إضافة إلى تغيرات في نشاط أنزيمات مختلفة أيضاً. وللأسف، ليست أي من هذه التغيرات خاصة، أو حساسة، أو ملائمة بدرجة تكفي لجعلها ذات أهمية سريرية في إثبات تشخيص القصور الدرقي. وربما يكون تقييم الكوليستيرول المصلي أكثرها فائدة، حيث يكون مرتفعاً بصورة مميزة في القصور الدرقي. إلا أن هذا الاختبار أيضاً غير حساس نسبياً. ومن الممكن أن يرتفع فوسفوكينيز الكرياتينين CPK ودهايدروجينيز حامض اللاكتيك LDH في القصور الدرقي الشديد. ومع ذلك، ليس لقياس هذه المركبات قيمة في وضع تشخيص القصور الدرقي، ولكنها تكون قاعدة قبل بدء المعالجة بالهورمون الدرقي.

معالجة قصور الدرقية THERAPY FOR HYPOTHYROIDISM

يعالج القصور الدرقي الدائم بإعطاء مستحضرات اصطناعية أو طبيعية من هورمون الدرقي.

مستحضرات هورمون الدرقية Thyroid hormone preparations

من الممكن إعطاء الهورمون الدرقي إما كمستخلص درقي جاف thyroid extract desiccated أو جلوبولين الدرقي أوت ٤ اصطناعي أوت ٣ اصطناعي، أو جمع من ت ٤ و ٣ الاصطناعيين. وت ٤ الاصطناعي هو الدواء المفضل لأن نشاطه البيولوجي منتظم،

ويتحول إلى ت ٣ في الأنسجة المحيطية، وحياته النصفية في البلازما (حوالي أسبوع تقريباً) تزود مجمعا مستديماً نسبياً، جاهزاً لتحويله إلى ت ٣ (الشكل ٦-٦ أ)، وكلفته قليلة. وفي السابق، كان يعتبر الجمع بين ت ٤ وت ٣، أو مستخلصات الدرقية التي تحتوي على ت ٤ وت ٣ أكثر ملاءمة من ناحية فسيولوجية، لأنه يحتوي على توازن طبيعي من ت ٤ وت ٣. إلا أنه عندما عرف أن معظم ت ٣ (في الانسان) في الدم يشتق من نزع اليود الأحادي من ت ٤ المصلي في الأنسجة المحيطية، وليس من إفراز ت ٣ من الغدة الدرقية، أصبحت المعالوضة بت ٤ الاصطناعي شائعة أكثر. وبالفعل يحتفظ المرضى المعالجون بت ٤ بمفرده بمستويات عادية من ت ٣ في المصل^٧. ولدى مستخلص الدرقية وجلوبولين الدرقية نشاط بيولوجي كثير القلب، وهما أقل ثباتاً عند الحزن؛ وقد أدى هذا في بعض الأحوال إلى زيادة أو نقصان غير مقصودين في المعالجة. والجمع بين ت ٤ وت ٣ الاصطناعيين أكثر كلفة، ولا يقدم أي فائدة عن التيروكسين.

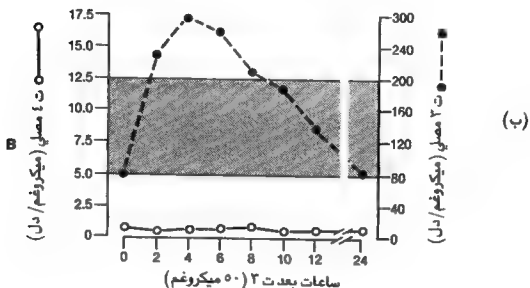
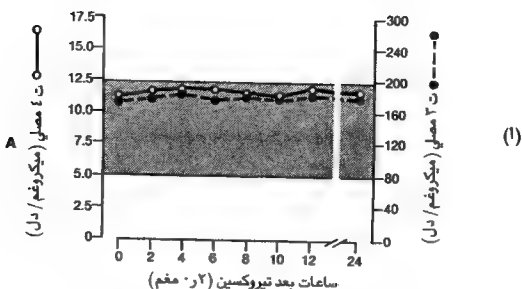
لـ ت ٣ كدواء تصفية سريعة جداً من البلازما (يوم واحد) بالمقارنة مع ت ٤ (الشكل ٦-٦ ب)، فمن الضروري إذن إعطاء ت ٣ بجرعات مجزأة خلال اليوم. ورغم اتباع هذه الطريقة، تنذبذب مستويات ت ٣ في البلازما، كما يمكن أن تشكل خطورة لدى المرضى المسنين المصابين بمرض وعائي قلبي. والظرف الوحيد الذي يفضل فيه استعمال ت ٣ على ت ٤ في القصور الدرقي هو في المرضى الذين عولجوا من سرطان الدرقية باستئصال الدرقية الكامل، وأوقف عنهم الهرمون الدرقي قبل إجراء تفرسة لكشف سرطان درقي متبق. فزوال ت ٣ بسرعة أكبر، مفيد في تقليل فترة إيقاف الهرمون الدرقي، وفترة ارتفاع مستويات الموجهة الدرقية التي تحفز غو السرطان الدرقي المتبقي.

وجرعة ت ٤ الضرورية للاحتفاظ بالحالة السوية درقياً في مرضى القصور الدرقي هي حوالي ١٥٠ ميكروغم يومياً (٢ ميكروغم / كغم)^{٩,٣٢}. ويتم امتصاص نصف ت ٤ المعطى من الجهاز الهضمي تقريباً.

سرعة تعويض الهرمون الدرقي

Rate of thyroid hormone replacement

تختلف سرعة تعويض هرمون الدرقية اعتماداً على الحالة السريرية. وهناك اتفاق



الشكل ٦ - ٦

تركيز ت ٤ وت ٢ المصليين بعد اعطاء أ - تيروكسين ي، وب - ت ٢.

عام بأن التمويض يجب أن يكون بطيئاً للمرضى الذين يشبه عندهم وجود مرض في الشريان التاجي أو يعانون منه. وهناك خطر كبير لحدوث ذبحة صدرية، ولانظمة قلبية arrhythmias، أو احتشاء العضلة القلبية، إذا ما أعطي العلاج سريعاً. ففي دراسة من مايو كلينيك Mayo Clinic، حدثت ذبحة صدرية عند ٣٥ مريضاً من أصل ١٥٠٣

مرضى، للمرة الأولى بعد بدء المعالجة بهورمون الدرقية^{٢٨}. ويفترض أن تنتج الذبحة الصدرية عن ارتفاع حاجة الأنسجة المحيطة إلى الأكسجين، مما يؤدي إلى إنتاج قلبي أكبر، وزيادة الحمل على القلب، في وجه جريان دم متدن في الشريان التاجي. وبالعكس، كان إحداث القصور الدرقي المتعمد فعالاً سريريّاً في معالجة الذبحة الصدرية، وأسلوباً أكثر استعماله في السابق، قبل توافر المعالجة الطبية والجراحية المتطورة. ومن المدهش، أن تتحسن الذبحة الصدرية عند بعض المرضى بعد المعالجة بهورمون الدرقية. فهكذا، تحسن ٢١ مريضاً من أصل ٥٥ مريضاً عانوا من الذبحة الصدرية، في مجموعة مرضى مايوكلينيك. وسبب هذا التأثير غير واضح، لأنه ليس من المحتمل أن ينعكس تصلب الشرايين بشكل كبير.

وبما أنه لا توجد معلومات عن السرعة التي يمكن بها إعادة المرضى المسنين المصابين بالقصور الدرقي الطويل الأمد، إلى الحالة السوية درقيّاً، فلقد جرت العادة على أن يتبدى العلاج بحوالي عشر الجرعة التعويضية العادية أو ١٢ ر ٥ ميكروغم من ت ٤ يومياً، وترفع هذه الجرعة بنفس الكمية كل ٢ - ٤ أسابيع، إذا كان ذلك محتملاً. ويمكن البدء بجرعات أكبر قليلاً (مثل ٢٥ ميكروغم من ت ٤) للمصابين بمرض أقل شدة. وفي بعض المرضى، لا يمكن الوصول أبداً إلى جرعة تعويضية فسيولوجية بسبب حدوث الذبحة الصدرية. أما المرضى الصغار في السن، المتمتعون بصحة جيدة، والذين أوقفوا العلاج بضعة أسابيع، فبالإمكان معالجتهم مباشرة بجرعة تعويضية كاملة. ومن الواجب التأكيد على أن الطرق المذكورة سابقاً للعلاج في أقصى الحدين السريريين، بما في ذلك طرق العلاج في حالات الخطورة المتوسطة، تختلف كثيراً بين معظم الأطباء.

وعند ابتداء علاج القصور الدرقي المناعي الذاتي (التهاب هاشيموتو الدرقي)، يجب أخذ احتمال تزامن قصور الغدة الكظرية بعين الاعتبار دائماً، لذلك يجب تقييم المهام الكظرية قبل بدء المعالجة بالتيروكسين. وقد يتزامن القصور الكظري مع أمراض الدرقية إما على أساس قصور كظري أولي مناعي ذاتي، أو على أساس قصور قصور النخامية. وإذا احتاج الأمر إلى معالجة سريعة، كما يلزم في سبات الوذمة المخاطية myxedema coma، وجب إعطاء الهيدروكورتيزون أيضاً.

ومن الصعب جداً تحديد الهدف النهائي في معالجة القصور الدرقي، خصوصاً عند

المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية نفسية متزامنة، أو الذين يزدحون تحت ضغط عاطفي. والسبب في هذا هو أن أعراض القصور الدرقي مثل التعب واضطرابات النوم والامساك، لا تكون بالضرورة مرتبطة بالقصور الدرقي، وعليه لا تنعكس بالمعالجة. وأحسن دليل على الوصول إلى الحالة السوية درقياً هو عودة مستوى الوجهة الدرقية ضمن المدى العادي. والمنهج العلاجي المناسب هو أن ترفع جرعة هورمون الدرقية للمريض تدريجياً حتى يصبح مستوى الوجهة الدرقية قابلاً للقياس بالكاد. فإذا شكك المريض من أعراض توجي بفرط درقي، تخفض الجرعة قليلاً عند ذلك، مثلاً من ١٧٥ إلى ١٥٠ ميكروغم يومياً. وقياس مستويات ت ٤ في المصل مفيد أيضاً. إلا أنه يجب الاعتماد على أعراض المريض السريرية، وقياس مستوى الوجهة الدرقية بمصاحبة هذا القياس. والسبب الذي يكون من أجله قياس تركيز ت ٤ بمفرده غير كاف لتحديد الجرعة العلاجية المثلى، هو أن المدى العادي عند عموم المواطنين واسع جداً، وأنه من النادر معرفة مستوى ت ٤ المصلي لدى مريض قبل أن يصبح قاصراً درقياً. فهكذا، إذا عاد مستوى ت ٤ المصلي لدى مريض إلى ٥ ميكروغم/ ١٠٠ مل مثلاً، فقد يكون برغم ذلك، قاصراً درقياً بدرجة قليلة، إذا كان مستوى ت ٤ قبل بداية القصور الدرقي عنده ٩ ميكروغم/ ١٠٠ مل مثلاً، وكلا المقدارين ضمن المدى العادي لعموم المواطنين. ويجب التأكيد على المرضى المصابين بقصور درقي دائم بأن يستمروا في أخذ علاج الهورمون الدرقي مدى الحياة. وبالرغم من تكرار هذا التحذير، فإن المرضى يتوقفون عن أخذ الدواء عندما يشعرون أنهم بصحة جيدة.

قصور الدرقية المعوض compensated hypothyroidism

إن ضرورة علاج المرضى المصابين بالقصور الدرقي المعوض أو عدمها، مثار للجدل. ويعني هذا المصطلح الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية من الوجهة الدرقية في المصل، بالرغم من أن مستويات الهورمون الدرقي عندهم ضمن المدى العادي. ويتركز الخلاف حول اعتبار هؤلاء المرضى قاصرين أو أسوياء درقياً بسبب التنبيه المرتفع من الوجهة الدرقية، الذي يحفظ نتاج هورمون كافياً من الغدة الدرقية القاصرة. وإني شخصياً أفضل معالجة هؤلاء المرضى. والسبب كما ذكر سابقاً، هو أنه ليس معروفاً إذا كان أي مقدار من ت ٤ ضمن المدى العادي للمواطنين، هوحقاً عادي بالنسبة للشخص المعين. ويضمن إعطاء جرعة صغيرة نسبياً من ت ٤ (مثلاً ٥٠ - ١٠٠ ميكروغم ت ٤ يومياً) أن

يظل المريض سويًا درقيًا، لأنه طالما أن عمل الغدة الدرقية ليس مستقلاً، فإن الآلية التجاوبية النخامية الدرقية تبقى درجة نشاط الهورمون الدرقي في الانسجة المحيطة صحيحة، وذلك بتنسيق انتاج هورمون إضافي من منشأ داخلي. ومن الاسباب الأخرى لمعالجة هؤلاء المرضى احتمال توجيههم نحو القصور الدرقي الظاهر. وتتم مباشرة العلاج حدوث ذلك، وتشجع المتابعة العلاجية المستمرة، واتقاء تضخم النخامية أيضاً.

اثبات القصور الدرقي لدى المرضى الذين سبق أن تناولوا التيروكسين

Documentation of hypothyroidism in patients already on thyroxine

كثيراً ما يشاهد مرضى وضعوا على علاج الهورمون الدرقي من طبيب آخر، وربما قبل سنوات عديدة، عندما لم تكن اختبارات المهام الدرقية قديمة كما هي عليه الآن، مما يطرح الاستفسار عما إذا كان هؤلاء المرضى قاصرين درقيًا حقاً، وبحاجة إلى معالجة بهورمون الدرقية مدى الحياة. ويتم حسم هذه المسألة بإيقاف الهورمون الدرقي لمدة ٦ أسابيع، تقاس بعدها مستويات ت ٤، والموجهة الدرقية في المصل. ومدة الاسابيع الستة ضرورية بسبب كبت النخامية والدرقية المؤقت من الهورمونات الدرقية من المنشأ الخارجى^{٦٨}. ومن الممكن الوصول إلى قرار خاطيء عن المهام الدرقية إذا تم اختبارها قبل ٦ اسابيع. ويجب تحذير المرضى من احتمال معاناتهم من أعراض القصور الدرقي، وعليهم أن يمتنعوا عن أخذ ت ٤ ثانية قبل مراجعة طبيبهم أولاً.

سبات الوذمة المخاطية Myxedema coma

يؤدي سبات الوذمة المخاطية إلى انخفاض الحرارة وخطل الوعي واخيراً الوفاة. وقد يحدث سبات الوذمة المخاطية كنتيجة نهائية للوذمة المخاطية الشديدة ذات الأمد الطويل. واكثر من ذلك، يعجل بحدوثها التعرض لمرض آخر بالإضافة إلى الوذمة المخاطية، كالانتان أو مرض في الدورة الدموية عادة. ويساهم في حدوث السبات اعطاء المخدرات والمنومات والمهدئات التي تطول مدة عملها وتعاظم، في القصور الدرقي، بسبب انخفاض تصفيتها من الجسم. وحتى وقت متأخر، كان سبات الوذمة المخاطية قاتلاً في جميع الحالات تقريباً^{٦٩}. وأدى الاكتشاف المبكر المصحوب بالمعالجة المكثفة إلى إبقاء معظم المرضى على قيد الحياة^{٦٩}.

وفيما يلي الجوانب المهمة في معالجة سبات الوذمة المخاطية :

تعويض الهرمون الدرقي **Thyroid hormone replacement** : بالمقارنة

مع إعطاء التيروتوكسين بحذر عادة في القصور الدرقي، يشكل سبات الوذمة المخاطية حالة طارئة، يتم الحصول على أفضل النتائج في معالجتها (على التقيض) بإعطاء ٢٠٠ - ٥٠٠ ميكروغم من ت٤ بالوريد، أو كمية كافية لإعادة مجمع الهرمون المستنفذ في الجسم. وفي هذه الحالة، تكون مخاطر التعويض الفائق والسريع، أقل ثقلاً من خطورة سبات الوذمة المخاطية نفسها. وبما يثير الانتباه، أن الوعي قد يعود خلال ساعات من إعطاء ت٤، وقد يكون مستواه عادياً في ذلك الوقت، في حين أن مستوى ت٣ لا يزال متدنياً. ويعتقد أن السبب في ذلك، هو انخفاض تحويل ت٤ إلى ت٣ في القصور الدرقي، مما يوحي بأن ت٤ له نشاط بيولوجي. ويستمر إعطاء ت٤، حوالي ١٠٠ ميكروغم يومياً بالوريد (تعادل ٢٠٠ ميكروغم بالفم تقريباً)، حتى يستطيع المريض أن يتناول الجرعة التعويضية عن طريق الفم.

دعم التنفس Respiratory support : إن نقص الأكسجين وزيادة الكبرمية hypercapnia ظواهر بارزة في سبات الوذمة المخاطية، ويحدث ذلك بسبب انخفاض استجابة التنفس إلى هاتين الحالتين، وبسبب ضعف العضلات الوربية intercostal، واحتمال وجود اعتلال عصبي في العصب الحجابي phrenic nerve. ويجب مراقبة غازات الدم الشرياني، وتنبيب intubation المريض وإبقاؤه على جهاز التنفس إذا دعت الضرورة إلى ذلك.

الأمراض المحرزة Precipitating illnesses : يجب البحث عن الأمراض المحرزة الممكنة، خصوصاً الانتانات، ومعالجتها وفق ذلك. ويجب أن تؤخذ بعين الاعتبار، الحاجة إلى الأدوية الإضافية (خصوصاً تلك المذكورة سالفاً) والديجوكسين، وجرعاتها الضرورية.

التبريد (قلة الحرارة) Hypothermia : يجب معالجته بتدفئة المريض باستعمال البطانيات وليس بمصدر حراري فعال. ومن المهم توافر ميزان حرارة يقيس الدرجات الدنيا لاكتشاف قلة الحرارة.

إعطاء السوائل في الوريد Intravenous fluid administration : يجب

إعطاء السوائل الوريدية بحذر، خصوصاً إذا كان هناك انخفاض في الحرارة أو نقص في الاوزمولايتي في المصل. ومرضى القصور الدرقي الشديد مُهيَّؤون لحدوث التسمم المائي إذا أعطوا محاليل قليلة التوتر hypotonic، لأن تصفية الماء الصافي منخفضة عندهم.

المهام الكظرية Adrenal function : تعطى بشكل تقليدي ٢٠٠ إلى ٣٠٠

مغم هيدروكورتيزون بجرعات مجزأة زرقاً parentally، في معالجة سبات الوذمة المخاطية. (وقد تمت مناقشة القاعدة النظرية لذلك مسبقاً). وحتى إذا لم يكن هذا العلاج ضرورياً، فهو مع ذلك خال من المخاطر، وربما أنقذ الحياة إذا كان هناك قصور كظري ضمنى.

فقر الدم Anemia : إن فقر الدم فسيولوجي في القصور الدرقي الشديد.

ويستدعى نقل الدم في الحالات الحادة فقط، إذا كان فقر الدم كبيراً، مثلاً عندما يكون تركيز الهيموجلوبين أقل من ٩ غم / دل.

قصور سكر دموي Hypoglycemia : يوجد نقص السكر الدموي أحياناً عند

المصابين بالوذمة المخاطية. ويجب تقصي ذلك ومعالجته بجلوكوز وريدي إذا دعت الضرورة.

بهذا الأسلوب القوي، يجب ألا يموت مريض من القصور الدرقي ذاته، مما يجعل

تكنهم their prognosis معتمداً على الأمراض الضمنية المحرصة.

الجراحة على المرضى القاصرين درقياً

SURGERY ON HYPOTHYROID PATIENTS

من الممكن أن يحتاج مرضى القصور الدرقي إلى جراحة طارئة. وقد يتحمل هؤلاء المرضى الجراحة جيداً، خصوصاً إذا أعير الانتباه إلى زيادة حساسيتهم إلى المبنجات والمخدرات. ولأن تصفية هذه العوامل منخفضة، يجب استعمال أدنى جرعة ممكنة، للحصول على التأثير الدوائي. إضافة إلى ذلك، وكما نوقش في سبات الوذمة المخاطية، يجب مراقبة توازن السوائل بدقة لأن تصفية الماء الصافي متدنية. ويوصى أيضاً بإعطاء هيدروكورتيزون من منشأ خارجي في الفترة حول العملية، لوجود احتمال انخفاض في احتياطي الغدة الكظرية. وإنني اعتقد أن هؤلاء المرضى لا يحتاجون إلى معالجة بجرعات

كبيرة من التيروكسين في الوريد، كما هو الحال في سبات الوذمة المخاطية، بل يبدأ تعويض هورمون الدرقية بجرعة تتناسب مع سنهم، وحالتهم الوعائية القلبية، كأنهم لم يتعرضوا للجراحة. ويجب التأكيد على أنه لا يوجد دليل قاطع يدعم هذه الطريقة، ومن الممكن وجود اختلاف في الرأي بين اختصاصيي الغدد الصماء بخصوص المعالجة الصحيحة.

SUMMARY ملخص

من الممكن أن تكون الظواهر السريرية للقصور الدرقي مستترة أو واضحة. وكل من لديه تاريخ اضطراب درقي عائلي، ودراق، أو سبق أن عولج من مشكلة درقية أو نخامية، معرض لخطر حدوث القصور الدرقي. ويشخص القصور الدرقي عادة بسهولة، بإثبات مستويات منخفضة من هورمون الدرقية مع زيادة في مستوى الموجهة الدرقية في المصل (قصور الدرقية الأولي)، أو مستويات منخفضة من هورمون الدرقية مع انخفاض في مستوى الموجهة الدرقية (قصور الدرقية الثانوي أو الثلاثي). ومن الممكن أن تكون جميع الأعضاء في الأجهزة المختلفة متأثرة بالفعل، في القصور الدرقي الشديد. وتختلف المعالجة بهورمون الدرقية اعتماداً على شدة القصور الدرقي، ووجود تصلب الشريان التاجي.



1. Amino, N., et al.: Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases, *Clin. Endocrinol.* 5:115, 1976.
2. Andersson, M.S., et al.: Synthetic thyrotropin-releasing hormone: a potent stimulator of thyrotropin secretion in man, *N. Engl. J. Med.* 285:1279, 1971.
3. Becker, D.V.: Current status of radioactive iodine treatment of hyperthyroidism, *Thyroid Today* 2(7):1, 1970.
4. Bigos, S.T., et al.: Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:317, 1978.
5. Bordier, P., et al.: Bone changes in adult patients with abnormal thyroid function, *Proc. R. Soc. Med. (London)* 60:1132, 1967.
6. Braverman, L.E., and Ingbar, S.H.: Changes in thyroid function during adaptation to large dose of iodide, *J. Clin. Invest.* 48:1216, 1963.
7. Braverman, L.E., Ingbar, S.H., and Sterling, K.: Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyrotic human subjects, *J. Clin. Invest.* 49:835, 1970.
8. Braverman, L.E., Woeber, K.A., and Ingbar, S.H.: Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radiiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter, *N. Engl. J. Med.* 281:916, 1969.
9. Braverman, L.E., et al.: Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:515, 1971.
10. Buccino, R.A., et al.: Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties and energy stores of the myocardium, *J. Clin. Invest.* 46:1060, 1967.
11. Cavalieri, R.R., and Rapoport, B.: Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine, *Ann. Rev. Med.* 28:57, 1977.
12. Chopra, I.J., et al.: Misleading low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses, *Ann. Intern. Med.* 90:905, 1979.
13. Clark, O.H., et al.: *Thyroid research*, New York, 1976, American Elsevier Publishing Co., Inc., pp. 477-490.
14. DeGroot, L.J.: Thyroid and the heart, *Mayo Clin. Proc.* 47:864, 1972.
15. DiTiller, L.A., and Sagel, J.: Assessment of pituitary gonadotropin reserve using luteinizing hormone-releasing hormone (LRH) in states of altered thyroid function, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:512, 1975.
16. dos Remedios, L.V., et al.: Detecting unsuspected thyroid dysfunction by the free thyroxine index, *Arch. Intern. Med.* 140:1045, 1980.
17. Editorial: Thyroiditis, autoimmunity and coronary risk factors, *Lancet* 2:173, 1977.
18. Edson, J.R., Fecher, D.R., and Doe, R.P.: Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism, *Ann. Intern. Med.* 82:342, 1975.
19. Emerson, C.H., et al.: Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodide treatment of hyperthyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:33, 1975.
20. Gollnick, D.A., and Greenfield, M.A.: The *in vivo* measurement of the total iodine content of the thyroid gland by x-ray fluorescence, *Radiology* 126:197, 1978.
21. Gray, R.S., et al.: Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50:1034, 1980.
22. Green, M., and Wilson, G.M.: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine 131: with special reference to development of hypothyroidism, *Br. Med. J.* 1:1005, 1964.
23. Gull, W.W.: On a cretinoid state supervening in adult life in women, *Trans. Clin. Soc. Lon.* 7:180, 1874.
24. Heinonen, O.P., et al.: Symptomless autoimmune thyroiditis in coronary heart disease, *Lancet* 1:785, 1974.
25. Holvey, D.N., et al.: Treatment of myxedema coma with intravenous thyroxine, *Arch. Intern. Med.* 113:89, 1964.
26. Honbo, K.S., Van Herle, A.J., and Kellett, K.A.: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism, *Am. J. Med.* 64:782, 1978.
27. Ingbar, S.H.: Autoregulation of the thyroid response to iodide excess and depletion, *Mayo Clin. Proc.* 47:814, 1972.
28. Keating, F.R., et al.: Treatment of heart disease associated with myxedema, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 3:364, 1961.
29. Khagure, M.S., et al.: A long-term follow-up of patients with autoimmune thyroid disease, *Clin. Endocrinol.* 8:41, 1977.
30. Kidd, A., et al.: Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases, *Metabolism* 29:80, 1980.
31. Krauss, G., et al.: Thyroid function and antibody studies in pernicious anaemia, *Clin. Endocrinol.* 6:145, 1977.
32. Kreimling, E.P., et al.: Replacement therapy with L-thyroxine, *Neeth. J. Med.* 24:1, 1981.
33. Kritchevsky, D.: Influence of thyroid hormones and related compounds on cholesterol biosynthesis and degradation, *Metabolism* 9:984, 1960.
34. Kutty, M.K., Bryant, D.G., and Farid, N.R.: Serum lipids in hypothyroidism: a re-evaluation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46:55, 1978.

35. Larsen, P.R.: Triiodothyronine: review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man, *Metabolism* 21:1073, 1972.
36. Larsen, P.R.: Serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during hyperthyroid, hypothyroid and recovery phases of subacute non-suppurative thyroiditis, *Metabolism* 23:467, 1974.
37. Lawrence, A.M., Wilber, J.F., and Hagen, T.C.: The pituitary and primary hypothyroidism, *Arch. Intern. Med.* 133:327, 1973.
38. Lessof, M.H., et al.: Effect of thyroid failure on the pituitary-adrenal axis, *Lancet* i:642, 1969.
39. Levey, G.S.: Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart, *Am. J. Med.* 50:415, 1971.
40. Lundstrom, B., et al.: Thyroid function after subtotal thyroidectomy for hyperthyroidism related to some morphological and immunological features, *Acta Chir. Scand.* 143:215, 1977.
41. McBrien, D.J., and Hindle, W.: Myxedema and heart failure, *Lancet* i:1086, 1963.
42. Michie, W., Fagg, C.A.S., and Bewsher, P.D.: Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis, *Br. Med. J.* i:113, 1972.
43. Nicoloff, J.T.: Myxedema coma, *Pharmacol. Ther.* 1:161, 1976.
44. Nikkila, E.A., and Kekki, M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease, *J. Clin. Invest.* 51:2103, 1972.
45. Nofal, M.M., Beierwaltes, W.H., and Patno, M.E.: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide ¹³¹I, *JAMA* 197:605, 1966.
46. Noguchi, S., Murakami, N., and Noguchi, A.: Surgical treatment for Graves' disease: a long term follow-up of 325 patients, *Br. J. Surg.* 68:105, 1981.
47. Onishi, T., et al.: Primary hyperthyroidism and galactorrhea, *Am. J. Med.* 63:373, 1977.
48. Popovic, W.J., Brown, J.E., and Adamson, J.W.: The influence of thyroid hormones on *in vitro* erythropoiesis, *J. Clin. Invest.* 60:907, 1977.
49. Rapoport, B., Caplan, R., and DeGroot, L.J.: Low-dose sodium iodide ¹³¹I therapy in Graves' disease, *JAMA* 234:1610, 1973.
50. Rapoport, B., and DeGroot, L.J.: Current concepts of thyroid physiology, *Semin. Nucl. Med.* 1:265, 1971.
51. Rapoport, B., et al.: Suppression of serum thyrotropin (TSH) by L-Dopa in chronic hypothyroidism: Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:256, 1973.
52. Refetoff, S.: Resistance to thyroid hormone, *Thyroid Today* 3:1, 1980.
53. Scottolini, A.G., et al.: Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism, *Clin. Chem.* 26:584, 1980.
54. Sharma, V.K., and Banerjee, S.P.: α -Adrenergic receptor in rat heart, *J. Biol. Chem.* 253:5277, 1978.
55. Shapsin, B., et al.: Iodine and lithium-induced hypothyroidism, *Am. J. Med.* 55:605, 1973.
56. Simons, J.V., Ahlsgaard, C.F., and Schulman, I.: Blood coagulation in thyroid dysfunction, *N. Engl. J. Med.* 273:1057, 1965.
57. Skowsky, W.R., and Kikuchi, T.A.: The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema, *Am. J. Med.* 64:613, 1978.
58. Steinberg, A.D.: Myxedema and coronary artery disease: a comparative autopsy study, *Ann. Intern. Med.* 69:338, 1968.
59. Stock, J.M., Surks, M.I., and Oppenheimer, J.H.: Replacement dosage of L-thyroxine in hypothyroidism: a re-evaluation, *N. Engl. J. Med.* 290:529, 1974.
60. Surks, M.I., Schadow, A.R., and Stock, J.M.: Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T₄) to L-triiodothyronine (T₃) using turnover rate techniques, *J. Clin. Invest.* 56:905, 1973.
61. Symons, C.: Thyroid heart disease, *Br. Heart J.* 41:257, 1979.
62. Thjodleifsson, B., et al.: Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and Northeast Scotland, *Clin. Endocrinol.* 7:367, 1977.
63. Tsai, J.S., and Chen, A.: Effect of L-triiodothyronine on (³H)-dihydroalprenolol binding and cyclic AMP response to (-)-adrenaline in cultured heart cells, *Nature* 275:138, 1978.
64. Tudhope, G.D., and Wilson, G.M.: Deficiency of vitamin B₁₂ in hypothyroidism, *Lancet* i:703, 1968.
65. Tweedle, D., et al.: Hypothyroidism following partial thyroidectomy for thyrotoxicosis and its relationship to thyroid remnant size, *Br. J. Surg.* 64:445, 1977.
66. Utiger, R.D.: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? *Am. J. Med.* 69:807, 1980.
67. Vagenakis, A.G., et al.: Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations, *J. Clin. Invest.* 54:913, 1974.
68. Vagenakis, A.G., et al.: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy, *N. Engl. J. Med.* 293:681, 1975.
69. Van Wehsum, M., et al.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease: a search for an explanation, *Br. Med. J.* 4:755, 1974.
70. Van Wyck, J.J., and Grumbach, M.M.: Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback, *J. Pediatr.* 57:416, 1960.
71. Volpe, R.: The role of autoimmunity in hypoadrenalism and hyperendocrine function (with special emphasis on autoimmune thyroid disease), *Ann. Intern. Med.* 87:86, 1977.
72. Wolff, J.: Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide, *Am. J. Med.* 47:101, 1969.
73. Wolff, J., and Chaikoff, I.L.: Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function, *J. Biol. Chem.* 174:555, 1948.

74. Wood, L.C., and Ingbar, S.H.: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Graves' disease treated with antithyroid agents, *J. Clin. Invest.* 64:1420, 1979.
75. Yamamoto, T., and Sakamoto, H.: Spontaneous remission from primary hypothyroidism, *Ann. Intern. Med.* 88:806, 1978.
76. Yoshida, H., et al.: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:850, 1978.
77. Zwillich, C.W., et al.: Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism, *N. Engl. J. Med.* 292:662, 1975.



رَبَابُ السَّابِ

الْفَرْطُ الثَّوَقِي

HYPERPARATHYROIDISM

الفرط الدريقي

HYPERPARATHYROIDISM

أجرى فيليكس ماندل Felix Mandl^{٢٧٨} عام ١٩٢٥ في فيينا، أول استئصال دريقي ناجح لمعالجة فرط دريقي أولي. وكان لدى مريضه، وهو قاطع تذاكر في حافلة عامة، التهاب العظم الليفي المتكيس Osteitis fibrosa cystica، وألم شديد في العظم، وترسبات كلسية في البول. وقد أجرى استئصال دريقي بعد أن فشلت المعالجات بزيوت السمك، والكهرباء، وحامات الطين، وزرع الدرقية في مساعدته^{١٨١}. وتحسن المريض بصورة مفاجئة بعد الاستئصال الدريقي. ورغم ذلك، استسلم للموت بعد سبع سنوات، بسبب فرط دريقي راجع أو هبوط في الكلى، ولم يوجد أثر لورم في أثناء الجراحة الثانية أو عند التشريح المرضي. وقبل هذه الجراحة الناجحة للفرط الدريقي، كان يعتقد أن التهاب العظم الليفي المتكيس شذوذ عظمي أولي، وعدت أي تغيرات في الغدد الدرقية ثانوية للمرض العظمي.

وفي عام ١٩٢٦، أجرى باحثون في مستشفى ماساتشوستس العام، غافلين عن نجاح ماندل، أول استئصال دريقي في الولايات المتحدة لمصاب بفرط دريقي أولي (ف د ١) primary hyperparathyroidism (1 HP). وللأسف احتاج المريض، كابتن شارل مارتيل، خلال ستة أعوام إلى ست عمليات، بما فيها استئصال الدرقية الكامل قبل إزالة الورم الدريقي الماروغ من موقعه المنتبذ خلف القص^٦. وكان التهاب العظم الليفي المتكيس موجوداً عند جميع المرضى الذين شُخص لديهم فرط دريقي أولي (ف د ١) بين عامي ١٩٢٥ و ١٩٣٢، الذي كان يعد مرضاً نادراً جداً. ولاحظ ألبرايت، وأوب، وبور Albright, Aub, and Bauer^٧ عام ١٩٣٤ أن لدى ٨٠٪ من مرضى التهاب العظم المتكيس تاريخاً مرضياً لحصاة كلوية أو كلاس كلوي nephrocalcinosis. وتساءلوا عما إذا كان بالامكان حدوث حصاة كلوية عند الأشخاص المصابين بفرط دريقي دون التهاب العظم الليفي المتكيس. لذلك فحصوا مرضى عيادة حصاة الكلى ووجدوا أول مصاب بفرط دريقي أولي وحصاة كلوية دون التهاب العظم الليفي المتكيس. ولمدة ثلاثين سنة تالية، عد وجود حصاة كلوية أكبر دليل شائع لتشخيص الفرط الدريقي الأولي الضمني^{١١١}. وفي عام ١٩٤٧ وصف روجرز

Rogers وزملاؤه^{٣٦١} ترافق فرط الدرقية الأولي مع مرض القرحة الهضمية، وفي عام ١٩٥٧ كان كوب Cope وزملاؤه^{١١٤} أول من ذكروا ترافق فرط الدرقية الأولي مع التهاب البنكرياس. وبعد ذلك بقليل في عام ١٩٥٨، ذكر كوب وزملاؤه^{١١٥} أنه بالرغم من وجود ورم دريقي منفرد لدى معظم المصابين بفرط دريقي أولي، فإن لدى بعضهم تنسجاً أولياً في الخلايا الرئيسة primary chief cell hyperplasia الذي يشمل جميع الغدد الدرقية.

وكان فرط الدرقية لا يزال يُعدّ مرضاً نادراً نسبياً حتى منتصف الستينيات، إلا أن دينت Dent أوحى بأن الفرط الدرقي شائع أكثر مما هو متوقع لأن ٢٠٪ من الحالات التي شخصها تم اكتشافها بالمصادفة السارة؛ بوجود ارتفاع في الكالسيوم المصلي عند قياسه. وبقدوم المحلل التلقائي autoanalyzer، والتقني الروتيني لمستويات الكالسيوم المصلية في الستينيات، أصبح فرط الدرقية حالة يشيع تشخيصها كثيراً^{١٩٢، ١٨١}. وعادة ما يصاحب فرط الدرقية الآن، تغيرات مخبرية أقل إثارة، وأورام درقية أصغر، ولكن النسبة بين الأورام أحادية الغدة ومتعددة الغدد الدرقية لا تزال كما هي^{٤٢٧}.

ومن المعروف الآن أن الفرط الدرقي أكثر سبب لفرط الكلس الدموي لدى أشخاص غير مختارين وخارج المشافي، وهوثاني أكثر سبب لفرط الكلس في الدم بعد الحثالة، عند الأشخاص داخل المشافي^{١٣٠، ٨٧}. وهونادر عند الأطفال، شائع أكثر عند السيدات، وبدرجة أكبر عند السيدات في سن اليأس أو بعده^{٣٠٦، ١٩٢}. ويحدث فرط الدرقية الأولي عند حوالي شخص واحد من كل ١٠٠٠، وبدرجة كبيرة تصل إلى سيدة واحدة من كل ٥٠٠ بعد سن الأربعين^{١٩٢}.

السبب المرضي ETIOLOGY

إن بعض حالات فرط الدرقية الأولي وراثية، مثل الحالات التي تحدث عند المرضى المصابين بفرط الدرقية العائلي، والمرضى المصابين بأورام الغدد الصماء المتعددة (أصم)، نوع ١ ونوع ٢ endocrine neoplasia MEN, type 1 and type 2 multiple. وعادة، تكون جميع الغدد الدرقية، شاذة لدى هؤلاء المرضى (تنسج خلوي أولي primary hyperplasia)، كما أن خطورة حدوث مرض متبقي أو راجع مرتفعة عندهم^{٤٨، ١٠١}. ويبدو أن فرط الدرقية الوليدي ينتقل عن طريق الجينات أيضاً، لأن

كلا أبوي بعض هؤلاء الأطفال ، مُصابَ بقصور الكلس البولي وفرط الكلس الدموي الوراثي^{٢٨٥} . كما يمكن لفرط الدرقية أن يتسبب عن التعرض لجرعة اشعاع علاجية متدنية أيضاً^{٢٦٠،٣٣٩} . إلا أن سبب فرط الدرقية الأولي لدى معظم المرضى (أكثر من ٩٠٪) لا يزال مجهولاً . و يوجد لدى ٨٥٪ من مرضى فرط الدرقية الأولي غدوم دريقي حميد ومنفرد ، و يوجد لدى ١٢٪ منهم تنسج خلوي في الغدد الدرقية ، و يوجد لدى الباقين (٣٪) غدومات دريقيه متعددة . وبالفعل يكون لدى بعض المرضى الآخرين ، تنسج خلوي دريقي أولي مع اختلاف كبير في حجم الغدد الدرقية .

وهناك دلائل توحي بأن فرط الدرقية الأولي يمكن أن يتسبب عن تنبيه مزمن ومتزايد للغدد الدرقية ، فمدخول غذاء غني بالفوسفات ، فقير بالكالسيوم ، يسبب ، بعد مدة طويلة ، فرطاً دريقياً عند الحيوانات^{٢٤٥} . وكذلك ، يحدث إعطاء مدر البول فيروسيمايد (لازيكس lasix) ، بشكل مزمن ، زيادة في إفريغ الكلس ، وتوازناً كلسياً سلبياً ، وتنسجاً خلوياً في الغدد الدرقية^{٣٤} . وحقاً ، يبدو أن خلايا الغدومات الدرقية ، وتنسج الخلايا الدريقي أيضاً ، لها أصل خلوي متعدد^{١٩٥} . ويشيع فرط الدرقية بدرجة أكبر عند السيدات بعد الإياس أيضاً ، في الوقت الذي تزيد فيه التغيرات الاستقلابية والتخلخل العظمي osteoporosis^{٣٠٦} . وأخيراً ، يحدث نشاط دريقي تلقائي ، لا يميز عن فرط الدرقية الأولي ، عند عدد من مرضى فرط الدرقية الثانوي ، حتى عندما يصحح المنبه المسؤول عن فرط الدرقية الثانوي مثل تصحيح الهبوط الكلوي^{١٢٢} . ومن الممكن أن يكون فرط الدرقية شائعاً بدرجة أكبر في المناطق المعتدلة (المناطق التي يقل فيها التعرض للشمس مما يسبب عوز فيتامين د) ، و بدرجة أقل بالقرب من خط الاستواء (مناطق التعرض الكبير لأشعة الشمس) . ويحدث فرط الدرقية الأولي أحياناً مع الحالات الأخرى التي تسبب فرط الكلس الدموي ، مثل السمية الدرقية ، والغرناروية sarcoidosis ، ومرض باجيت Paget's disease ، ومتلازمة الحليب القلوي milk-alkali syndrome ، والسرطان . وهكذا يجب دائماً ، الانتباه الى وجود أكثر من عامل واحد كسبب لفرط الكلس الدموي^{٣٤٣} . ولا يعرف اذا ما كان حدوث هذه الحالات المتزامن ، نتيجة الصدفة (فرط الدرقية الأولي شائع كثيراً) أو أن حالة فرط الكلس الدموي تهبط لحدوث الحالات الأخرى .

ان لدى معظم مرضى فرط الدرقية الأولي، غدة درقية شاذة واحدة، ما عدا مرضى فرط الدرقية العائلي، أو أورام الغدد الصماء المتعددة، نوع ١، (أصم ١ MEN 1) أو متلازمة فيرمر (Wermer's syndrome)، أو الأورام الصماء المتعددة، نوع ٢، (أصم ٢ MEN 2) أو متلازمة سيبل (Sipple's syndrome) (١٧، ١١١). ويعتقد أن هذه المتلازمات تنتج عن عملية، تحددها الجينات، وتشمل خلية جذرية مشتركة تنشأ من العرف العصبي^{٣٢}. ومن حسن الحظ أن معظم مرضى فرط الدرقية الأولي، بما فيها تلك التي تحدث عند المرضى الذين تعرضوا للأشعة، فراديون sporadic في طبيعتهم، وأن إزالة الغدوم المنفرد يشفي معظم المرضى. ومن النادر أن تحدث رجعة فرط الدرقية لدى المصابين دون استعداد عائلي^{١١}.

استتباب الكالسيوم CALCIUM HOMEOSTASIS

يعمل هورمون الدرقية، وفيتامين د ومشتقاته، والكالسيتونين، وهورمونات أخرى متناسقين، ليبقي مستوى الكلس المصلي عادياً. ويتم إفراز الهورمون الدرقي وأجزائه من الغدة الدرقية استجابة الى انخفاض مستوى الكلس المؤين في المصل. ومهام هورمون الدرقية الأولية هي:

١. رفع مستوى الكلس في المصل.
 ٢. زيادة الفوسفات في البول وما يتبعه من نقصان مستوى الفوسفات في المصل.
 ٣. زيادة نشاط ناقضة العظم osteoclast وبانية العظم osteoblast، وبالتالي إعادة بناء العظم.
 ٤. زيادة تفريغ البيكربونات في الكلية (مسبباً حماضاً نبيلياً كلوياً طفيفاً mild renal tubular acidosis مع فرط الكلور الدموي hyperchloremia).
 ٥. زيادة امتصاص الكلس من الجهاز الهضمي بتعزيز صنع فيتامين د.
 ٦. زيادة نسبة تحويل ٢٥ هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ١، ٢٥ هيدروكسي فيتامين د ٣ في الكلية.
- والأعضاء الرئيسية التي يستهدفها هورمون الدرقية هي: الكليتان، والجهاز الهيكلي، وبدرجة أقل الأمعاء. ويحتوي هورمون الدرقية المتعدد البيبتيدات على ٨٤ حمضاً

أمينياً . وحالما يتم افرازه من الغدد الدرقية، ينتكص هورمون الدرقية مباشرة الى جزء طرفي أميني (أ) amino (A)، وجزء طرفي كار بوكسيلي (ك) carboxyl (C). والجزء الطرفي أ هو الفعال بيولوجياً وتتم تصفيته من الدورة الدموية بسرعة، في حين أن الجزء الطرفي ك خامل بيولوجياً ويبقى في الدورة الدموية لمدة أطول، خصوصاً عند مرضى الهبوط الكلوي ١٦، ٧٢، ١٨٢ .

يرتبط هورمون الدرقية الى مستقبلات في الأنسجة المستهدفة (الكلية، والعظم، والأمعاء)، حيث يحفز انتاج أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP. وهكذا عندما ينقص مستوى الكلس في المصل، تفرز الغدد الدرقية كمية أكبر من الهورمون الدرقي؛ وبالنتيجة ترتفع مستويات الهورمون الدرقي والكلس. وعندما ترتفع مستويات الكلس في المصل بشكل حاد، تفرز الخلايا جنب الجريبة parafollicular cells كالسيتونين أكثر، فترتفع مستوياته في المصل، محدثة انخفاضاً في مستوى الكلس المصلي. والزيادة في مستوى هورمون الدرقية في المصل عند مريض بقصور الكلس الدموي، هي لذلك استجابة فيسيولوجية عادية، في حين أن الزيادة المتزامنة لكل من الهورمون الدرقي والكلس، توحى بشدة، بتشخيص فرط درقي. وتزداد مستويات هورمون الدرقية بتقدم العمر، بسبب أولي هو ضعف النشاط الكلوي ٢٨٢ .

و يتم امتصاص فيتامين د، وهو عامل مهم آخر في استتباب الكالسيوم، من خلال الجلد والجهاز الهضمي، ويتحول في الكبد الى ٢٥- هيدروكسي كولي كالسيفيرول، ثم يحول أنزيم ١ ألفا هيدروكسيلز الكلوي ٢٥- هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١، ٢٥- هيدروكسي كولي كالسيفيرول ١٦٦. والشكل الأخير من فيتامين د هو أكثر الأشكال فعالية. ويزيد فيتامين د إعادة امتصاص الكالسيوم من الجهاز الهضمي، ويشجع حفظ الفوسفات في الجسم، ويساعد في تنظيم معدنة العظم. ويرفع فيتامين د مستويات الكالسيوم والفوسفات في المصل، ويحفز معدنة العظم. وتقدر الحياة البيولوجية النصفية لفيتامين د عند الانسان بحوالي ثلاثة أشهر ٢٧١، ٣٩٥، ٤٤٣ .

وهناك علاقة معقدة بين الهورمون الدرقي والكالسيوم والفوسفات وفيتامين د. فمثلاً، تحفز مستويات الفوسفات المنخفضة ومستويات الهورمون الدرقي المرتفعة، تحويل ٢٥- هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١، ٢٥- هيدروكسي كولي كالسيفيرول، بينما

تجبط مستويات الفوسفات المرتفعة هذا التحويل^{١٧٦، ١٧٧}.

و يتفاعل الكالسيتونين، وهو هورمون تفرزه الخلايا جنب الجريبية parafollicular cells في الغدة الدرقية، مع الهورمون الدرقي وفيتامين د. والكالسيتونين هورمون مضاد لفرط الكلس الدموي^{٢٧٣}. فهو يمنع ارتشاف العظم، فيعكس بذلك عمل الهورمون الدرقي، الا أنه يشابهه في حزه لتفريغ الفوسفات بواسطة الكلوتين^{١٦٩}. ومع ذلك لا يسبب فرط الكلس الدموي زيادة في مستويات الكالسيتونين المصلية عند مرضى فرط الدرقية الأولي. وافراز الكالسيتونين أقل عند السيدات منه عند الرجال، وعند السود منه عند البيض، و يتناقص بتقدم العمر، وهو أقل عند الاناث المصابات بتخلخل العظم osteoporosis منه عند مثيلات هن في العمر^{٢٨٩}.

و يشترك التيروكسين، وهورمون النمو، والكورتيكوستيرويدات الكظرية، والأستروجينات في تنظيم الاستتباب المعدني وإعادة بناء العظم^{٢٥٤}. وتغير الافرازات الشاذة من الغدد الصماء هذه، استتباب الكالسيوم، وتسبب أحياناً فرط كلس دموي.

الظواهر السريرية لفرط الدرقية وفرط الكلس الدموي الناشئ عنه CLINICAL MANIFESTATIONS OF HYPERPARATHYROIDISM AND RESULTING HYPERCALCEMIA

ان لدى معظم المرضى في أمريكا الشمالية وأوروبا المصابين بفرط الدرقية الأولي، في هذه الأيام، أعراضاً بسيطة (وهي عادة وسن وتعب زائد)، الا أن هنالك قلة دون أعراض تماماً. ويكتشف العديد من المرضى عندما يجري لهم فحص روتيني لمستوى الكالسيوم في الدم، فيوجد عندهم مستوى مرتفع من الكلس. وبالرغم من أن بعض هؤلاء المرضى دون أعراض وأن لدى البعض الآخر فرط كلس دموي طفيفاً (كالسيوم مصلّي أقل من ١١ مغم/ ١٠٠ مل) يصف العديدون عند استجوابهم بدقة، أعراضاً أو حالات مرافقة ربما لها علاقة بفرط الدرقية^{١٩٢}. و يشعر بعض المرضى أيضاً الذين يعدون أنفسهم دون أعراض، بأنهم أحسن حالاً بعد العملية الجراحية على الغدة الدرقية^{٢٧٠، ٢٧٣}. ولا يزال هناك قلة ممن يشكون من «حصاة كلوية، وآلام عظمية، وتأوهات بطنية، وآهات نفسية،

الجدول ٧ - ١

ظواهر فرط الدرقية السريرية

الأعراض	الجهاز
نقصان الوزن، فقدان الشهية	عمومية
مفص، بيلة نزفية، وجع الظهر، بوال كبير، بوال ليلي	الكلى
آلم عظمي، آلم مفصلي، كلاس غضروفي، التهاب المفاصل، نقرس، نقرس كانب، ضعف عضلي داني	العضلي الهيكلي
عسر الهضم، قرحة هضمية، امساك، غثيان، قيء، التهاب البنكرياس	الهضمي
فقدان ذاكرة حديث، فقدان الطاقة أو الحماس، وسن، ضعف عام، صداع، أرق، عصاب neurosis، ذهان psychosis	العصبي
فرط ضغط الدم، احصار القلب heart block	القلبي الوعائي
حكة، أظافر هشّة	الجلد
اعتلال قرني شريطي band keratopathy	متفرقة

وارهاصات مضنية (renal stones, painful bones, abdominalgroans, psychic
moans and fatigue overtones)^{٢٧٠، ٢٩٨، ٤٨}.

والظواهر السريرية لفرط الدرقية متعددة في الجدول ٧ - ١. وتشمل الأعراض اضطرابات كلوية، وعضلية هيكلية، وهضمية، وعصبية، وعائية قلبية وغير ذلك؛ وتتراوح شدتها من الطفيف الى الشديد. وعموماً تزداد الأعراض الجسمانية شدة كلما ارتفع مستوى الكلس المصلي عند مرضى فرط الدرقية. وهكذا يكون لدى المرضى الذين عندهم مستويات أعلى من الكالسيوم والمورمون الدرقي، وسن، وفقدان شهية (قهم)، ونقصان وزن، وفراغ inanition، وضعف، وتعب أكثر. وعندما يزداد مستوى الكلس المصلي فوق ١٤.٥ مغم/ ١٠٠ مل يدخل العديد من المرضى الى المستشفى في حالة ذهول أو نفسي غيبوبة. وكثيراً ما يوجد لدى مثل هؤلاء المرضى تاريخ فقدان وزن حديث، كما يحتمل أن يكثّر لديهم وجود ارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، والتهاب عظمي ليفي متكيس cystica osteitis fibrosa، والتهاب البنكرياس، واعتلال قرني شريطي band keratopathy، وورم دريقي مجسوس^{٢٥٦}. ولا يعرف اذا كانت الظواهر السريرية مرتبطة بفرط الكلس

الدموي فقط ، أو بمستوى المورمون الدرقي فقط ، أو بهما معاً ، لأن الاثنين يرتفعان معاً عادة .

الحالات المترافقة مع فرط الدرقية ومضاعفاتها

ASSOCIATED CONDITIONS AND COMPLICATIONS OF HYPERPARATHYROIDISM

تترافق الحالات الآتية مع فرط الدرقية الأولى . ويمكن أن تكون ظواهر هذه الحالات ومضاعفاتها طفيفة أو شديدة .

١. أمراض كلوية (تخص كلوي nephrolithiasis ، كلاس كلوي nephrocalcinosis)

٢. فرط ضغط الدم

٣. النقرس ، النقرس الكاذب ، فرط اليوريسيما hyperuricemia ، كلاس غضروفي chondrocalcinosis

٤. مرض القرحة الهضمية peptic ulcer disease

٥. التهاب البنكرياس

٦. أصم MEN ، نوع ١ (متلازمة فيرمر Wermer's syndrome)

أ (تنسج خلوي أو أورام متعددة في الغدد الدرقية

ب) أورام البنكرياس (أورام الانسولين insulinoma ، أورام الجسترين (gastrinoma)

ج) أورام نخامية

د) أورام متفرقة

١. أورام سرطانوية carcinoid وغدومات قصبية bronchial adenomas

٢. أورام دهنية (شحمية lipoma) متعددة

٣. أورام المبايض

٤. سرطان درقي متمايز

٥. ملانوما melanoma

٧. أصم MEN ، نوع ٢ (متلازمة سيبل Sipple's)

أ (نوع ٢ أ

١. سرطان درقي لبي وتنسج خلايا (ك)

medullary thyroid cancer and c-cell hyperplasia

٢. تنسج خلوي أو غدومات دريقية

٣. ورم القواتم (حوالي ٧٥% على الجانين) pheochromocytoma

ب) نوع ٢ ب

١. سرطان درقي لبي

٢. أورام القواتم

٣. أورام العقد العصبية ganglioneuromatosis

٤. أورام عصبية في الغشاء المخاطي mucosal neuromas

٥. مظهر يشبه مارفان marfanoid habitus مع صدر منبج pectus excavatum

٨. اضطرابات أخرى

أ) غرناوية sarcoidosis

ب) التهاب الفقار الرثياني ankylosing spondylitis

ج) داء السكري

د) ورم نقوي myeloma

هـ) فرط الدرقية

أمراض الكلى Renal diseases

كانت الحصاة الكلوية والمفص الكلوي يحدثان، حتى وقت حديث، لدى ما يزيد على ٥٠% من مرضى فرط الدرقية الأولي، بينما حدث الكلاس الكلوي لدى نسبة أقل من هؤلاء المرضى. أما اليوم، فإن لدى مرضى فرط الدرقية تكثراً بولياً frequency، وبوالاً ليلياً nocturia، وبوالاً كبيراً polyuria. وتنتج هذه الأعراض عن اضطراب في عمل النبيبات الكلوية renal tubular dysfunction وعن تدني قدرة الكلوتين على تركيز البول^{٣٠}.

وتوحي التجارب على الانسان والحيوان بأن كلا من ارتفاع مستويات الهورمون الدرقي وفرط الكلس الدموي يسببان تلفاً كلوياً. فقد تمت ملاحظة قطيرات زجاجية

hyaline droplets، وتلف ظهاري epithelial، ونخر في عروة هنلي الصاعدة ascending loop of Henle والنيبيات القاصية والنيبيات الجامعة لدى مرضى فرط الدرقية^{٧٤}. ويبدو أن التلف الكلوي يعتمد على مستوى فرط الكلس الدموي وعلى كمية الهورمون الدرقي، إضافة إلى كمية الكلس في البول (فرط الكلس البولي)^{٥٤}. وكان ممكناً في الدراسات التجريبية عكس التغيرات الكلوية عندما كانت زيادة الهورمون الدرقي طفيفة لفترة قصيرة، ولكن لم يكن عكسها ممكناً بعد زركات متكررة من هورمون الدرقي أو إعطائه بشكل مزمن^{١٥٠}. وقد تمت الكتابة عن تأثير سمي مباشر لهورمون الدرقي على النسيج الظهاري النببي الكلوي tubular epithelium renal^{١٤٩، ٧٤، ٥٣، ٢١}. والعوامل الأخرى التي تسهم في الاضطراب الكلوي هي: المستويات المصلية والبولية للمغنيزيوم، والكالسيوم، والاكزاليات والحمض البولي، والعقاقير، ومعضلات كلوية موجودة مسبقاً، وفرط ضغط الدم، وحالة الاماهة hydration state of^{٣٦٢، ١٩٦، ١٥١، ٥٢}. وقد يسبب نتائج تحلل العظم المتزايد في فرط الدرقية تلفاً كلوياً أيضاً^{١٥١، ٥٢}. وقد يحدث هذا التلف بشكل حاد إذا سدت حصة كلوية التصريف البولي. ويكون لدى مرضى التحصي الكلوي عادة، دم في البول و/أو مخض كلوي أو ألم في أسفل الظهر. وأخيراً يحدث لدى بعض مرضى الكلاس الكلوي والتحصي الكلوي ذي المضاعفات، هبوط كلوي متطور. وكثيراً ما يظهر التشريح المرضي التهاب الكلوة والحويضة pyelonephritis وضموراً كلوياً عند هؤلاء المرضى.

فرط ضغط الدم Hypertension

يحدث فرط ضغط الدم عند ٣٠٪ - ٧٠٪ من مرضى فرط الدرقية و يكثر حدوثه عندهم بدرجة أعلى من حدوثه عند مواطنين مماثلين لهم*. و يسجل مستوى ضغط دم أعلى عند مرضى فرط الدرقية الذين لا يظهرون أعراضاً، عندما يقارنون بذوي الكلس الدموي العادي من أمثالهم في السن والجنس^{٨٦}. ويبدو أن فرط الدرقية يحدث لدى ما يقرب من ١٪ من مرضى فرط ضغط الدم^{٣٦٢}. وترفع المعالجة بمدرات البول الثيازيد thiazide أحياناً، القناع عن فرط درقي مستتر موجود لدى بعض مرضى فرط الدرقية ذوي الكلس الدموي العادي. إن المنشأ المرضي لفرط ضغط الدم عند مرضى فرط الدرقية غير معروف،

* انظر للمراجع ١٩٢، ٥٩، ١٩٦، ٢٤٢، ٣٦٢.

وقد تم عزوه الى تلف الكلى^{٣٤٣، ٣٥٤}، وتنبيه جهاز الأنجيوتنسين رنين renin system^{٩١}، أو الى تأثير الكلس المباشر على عضلات الأوعية الدموية^{٢٣٨}. وقد أوحى بعض الدراسات بوجود علاقة إيجابية بين مستوى الكلس الكلى في المصل وبين ارتفاع ضغط الدم^{٢٣٨}. وفي الحقيقة أظهرت دراسة سكانية كبيرة على أشخاص ذوي ضغط دم عادي، أن كلا الضغطين الانقباضي والانبساطي يتناسقان مباشرة مع مستوى الكلس المصلي المرتفع^{٢٣٨، ٣٥٤}. ومن ناحية ثانية، أوحى أبحاث أخرى بعكس هذه الفرضية؛ أي أن عوز الكلس ربما كان سبب فرط ضغط الدم^{٢٨٨}. وفي دراسة حديثة، تم فصل تأثير هورمون الدرقية على التوسع الوعائي عن تأثيره على رفع الكلس الدموي^{٣٢٤}. وينطبق الأمر نفسه على مستويات المغنيزيوم والفوسفات المصلية واحتمال تأثيرها على ضغط الدم^{١٣، ٢٦٤}. ويتناسق مدى نشاط الرنين البلازمي، في مرضى فرط ضغط الدم الأساسي، بشكل غير مباشر مع مستوى المغنيزيوم المصلي، وبشكل إيجابي مع مستويات الكلس المؤين في المصل^{٣٥٤}. ولذلك، قد يؤثر نشاط الرنين البلازمي على تأرجح مستويات الكلس والمغنيزيوم. وينخفض متوسط ضغط الدم، بعد نجاح الاستئصال الدرقي، بحوالي ١٠ الى ١٥ مم زئبق عادة^{٣١٦}. وقد ذكر كل من هليستروم Helistrom^{١٩٦}، وبلوم Blum^{٤٦}، وبرنتون Brinton^{٩١} وزملاؤهم أن مستويات ضغط الدم انخفضت الى المستويات العادية أحياناً، بعد الاستئصال الدرقي الناجح، وعلى أية حال، يحدث ذلك عادة عند المرضى ذوي المستويات المتدنية من فرط ضغط الدم، ولكنه لا يحدث دائماً لسوء الحظ^{٢٥٠}.

النقرس والنقرس الكاذب (شبيه النقرس) Gout and pseudogout

ينتج النقرس عادة عن كثرة صنع نيوكليوتيدات البورين purine nucleotides^{٢٨٣}. وبالرغم من أن خلل أنزيمات مختلفة، محددة بالجينات، تم تعيينها كسبب لزيادة انتاج البورين عند الأفراد المصابين بالنقرس^{٢٣٤، ٢٣٨، ٣٨٢}، فإن العيب أو العيوب الاستقلابية الضمنية لدى معظم من ينتجون كثيراً من الحمض البولي، ليست معروفة^{٣١، ٣٩٩}. ويحدث فرط اليوريسيميا، والنقرس، والنقرس الكاذب عند ١٠% — ٣٥% من مرضى فرط الدرقية الأولي، وهذه النسبة أعلى منها عند عامة

الناس ٢٦٣، ٢٧٦، ٣٠٠، ٣٨١. ولم يفهم تماماً سبب ارتفاع مستويات الحمض البولي عند مرضى فرط الدرقية. وينتج التلف الكلوي عن تأثير هورمون الدرقية المباشر أو الكالسيوم أو مواد أخرى تتدخل في تفريغ الحمض البولي، أو بسبب وجود تغيرات في مهام الكبد تحدث زيادة في صنع البيورين. فمثلاً، ذكر أن استفاد الفوسفات عند الفئران أحدث زيادة في نسبة نكوص نيوكليوتيدات الأدينين adenine nucleotides الذي يزيد الحمض البولي عن طزيق تتابع : أحادي فوسفات الاينوسين، والاينوسين، والهيبوزانثين، والزانثين.

ودرس لونجال Ljunghall وأكرستروم Akerstrom^{٢٦٣} حديثاً استقلال الحمض البولي لدى ٤٠ مريضاً بفرط الدرقية، وكان لدى ٢٠ منهم تاريخ حصة كلوية قبل الاستئصال الدرقي. فكان لدى هؤلاء المرضى تصفية منخفضة للحمض البولي، ومستويات مرتفعة له في المصل، عندما قورنوا بأمثال أصحاء. وقد عادت هذه التغيرات الى المستوى العادي بعد الاستئصال الدرقي^{٢٦٣}. وكان هناك علاقة وثيقة بين الحمض البولي في البول وتفرغ الكلس البولي، قبل الاستئصال الدرقي، ولكن هذه العلاقة اختفت بعد الاستئصال. ولم يكن هناك اختلاف في استقلال الحمض البولي بين المرضى بحصة كلوية وغيرهم في هذه الدراسة.

وفي دراسة أسبق، فشل مينتز Mintz وزملاؤه^{٣٠٠} في رؤية أي تغيرات في مستويات الحمض البولي المصلية بعد الاستئصال الدرقي. كما فشلت زرقات من الهورمون الدرقي أيضاً في أحداث أي تغيرات في تصفية الحمض البولي. ولكن مينتز لاحظ أن أعلى ارتفاع في مستويات الكلس المصلية توجد لدى المرضى بفرط اليوريسميا.

ومن الجدير والمهم معرفته، أن المرض الكلوي المسبب عن النقرس لا يحدث عند المصابين بفرط اليوريسميا وحده^{٢٨، ٤٥١}، ولكنه يحدث عند المصابين بفرط اليوريسميا، وفرط ضغط الدم، والتسمم بالرصاص. وبما أن الكلس يعامل مثل الرصاص من الكلية، لذلك يبدو أن خطورة حدوث التلف الكلوي متزايدة لدى المصابين بفرط الدرقية، وفرط اليوريسميا، وفرط ضغط الدم.

والنقرس الكاذب الذي يحدث نتيجة ترسب بلورات بيروفسفات الكالسيوم، والكلاس الغضروفي شائعان بدرجة أكبر لدى مرضى فرط الدرقية^{٢٣٣}. والمنشأ المرضي

لهذين الاضطرابين ليس معروفاً تماماً ، ولكنهما يحدثان ، مثل فرط اليوريسيما ، لدى ١٠% - ٢٠% من المرضى بفرط الدرقية الأولي .

وتحدث لدى مرضى فرط الدرقية أحياناً سورات حادة من النقرس أو النقرس الكاذب بعد الاستئصال الدرقي^{٢٣٠،٤١} . وتترافق هذه التوبات كثيراً مع أدنى مستوى يصل اليه الكلس بعد الجراحة^{٢٣٣} ، ويبدو أنها محملة لتخولات الكلس السريعة التي تنتج بلورات في السائل الزليلي synovial fluid مسببة التهاباً زليلاً حاداً^{٤١} .

مرض القرحة الهضمية Peptic ulcer disease

لقد تم الإيماء بوجود علاقة بين فرط الدرقية الأولي ومرض القرحة الهضمية من روجرز وزملائه^{٣٦١} لأول مرة في عام ١٩٤٦ . وأوحت معظم الدراسات اللاحقة^{٤٣،١٤٦،١٩٥،٢٦٢} وليست كلها^{٣٢١،٨٧} بأن حدوث القرحة الهضمية الموثقة (شعاعياً أو جراحياً) عند مرضى فرط الدرقية الأولي (نسبة حدوث كلية ١٤%) أعلى منها عند أمثال لهم (٢٠% الى ٢٩%)^{٢٧،٢١٥،٤٣١} . فكان لدى ١١٥% من المصابين بفرط الدرقية قرحة هضمية (٢٨٨% عند الرجال و ٤٦% عند السيدات) في ستوكهولم ، السويد ، بينما كانت النسبة عند أمثال أصحاب ٣٢% (٥% عند الرجال و ٢% عند السيدات)^{٨٧} . وفي إحدى الدراسات من الولايات المتحدة بالمقابل ، لم يكن عدد المصابين بالقرحة الهضمية وفرط الدرقية الموثقين (إذا استثنينا المصابين بأورام صماء متعددة ، نوع ١) مختلفاً عن نسبة ٧% التي تحدث بها القرحة الهضمية كما وثقها الأطباء في منطقة بوسطن الكبرى^{٣٢١} . وتشمل المعلومات الأخرى التي توحى بوجود ارتباط بين فرط الدرقية والقرحة الهضمية الحقيقة بأن كلا من الحمض المعدي^{١٢٩،٩١} ، والبيبسين^{١٨٨} ، والجسترين المصلي^{١٢٩} ، والكلس المصلي^{٢٧} ينخفض عادة بعد الاستئصال الدرقي ، كما تختفي أيضاً أعراض القرحة الهضمية . وذكر وايلدر

Wilder^{٤٥٤} ولينوس Linos^{٢٦٢} وزملاؤهم أن أعراض القرحة تحسنت لدى حوالي ٦٠٪ من مرضاهم بعد الاستئصال الدريقي.

وبالرغم من هذه الملاحظات السريرية، تبقى هناك بعض الشكوك حول العلاقة بين القرحة الهضمية وفرط الدريقية للأسباب الآتية:

١. إن شدة الاستعداد للقرحة الهضمية وشدة فرط الدريقية أو شذوذ الفحوصات المخبرية لا تتناسب جيداً بعضها مع بعض^{٣١١،٩٠}.

٢. لا توجد هناك علاقة زمنية بين نشاط القرحة الهضمية ونشاط الفرط الدريقي.

٣. لا يوجد هناك نمط ثابت من المتغيرات (أو الانخفاض) في إفراز الحمض المعدي بعد الاستئصال الدريقي الناجح^{٤٥٧،٢٩١،١٢٩}.

أما العوامل الباثوفسيولوجية المرتبطة بمرض القرحة الهضمية عند المصابين بفرط الدريقية فهي:

١. تحفز زيادة الكلس الحادة إفراز الحمض المعدي، بينما تحبط مستويات الكلس التي تنقص عن ٧ مغم / ١٠٠ مل إفراز الحمض.

٢. ترفع زيادة الكلس الحادة مستويات الجسترين المصلية.

٣. تحفز زيادة الكلس الحادة (عن طريق تسريب الكلس بالوريد) إفراز البيبسين.

٤. ييسر الكالسيوم تحرير الأستيتايل كولين المشبكي release of acetylcholine synaptic، ويزيد إفراز الحمض المعدي عن طريق حفز كتلة الخلايا الجدارية مباشرة، أو عن طريق إطلاق الجسترين بواسطة العصب الحائر.

٥. يحفز تسريب الهورمون الدريقي إطلاق الجسترين.

٦. يمكن لهورمون الدريقية أن يؤثر على بروتينات الغشاء المخاطي المعدي (كتأثيره على المادة البينية العظمية bone matrix).

٧. يحدث تنسج خلايا ج G-cell hyperplasia عند مصاب عابر بفرط الدريقية الأولي.

٨. من الممكن أن يؤدي انخفاض البيكربونات المتوافرة عند مرضى فرط الدريقية إلى نقص

في حجم الإفرازات البنكرياسية ومحتوياتها القلوية، وبذلك تتدنس القدرة الدرقية buffering capacity ضد الحمض.

وتقع مستويات الجسترين المصلية عند معظم مرضى فرط الدرقية الأولي ضمن المدى العادي^{٤١٢،٤١٨}. ويجب الحصول على مستوى الجسترين المصلي إذا كان لدى مرضى فرط الدرقية تاريخ قرحة هضمية و/أو اسهال، أو تاريخ أصم MEN نوع ١ عائلي. فإذا كان مستوى الجسترين المصلي مرتفعاً بوجود حمض في المعدة، يجب الاشتباه بمتلازمة زولينجر إليسون Zollinger-Ellison syndrome. وبالرغم مما ذكر عن انخفاض مستويات الجسترين المصلية بشكل مثير عند بعض مرضى فرط الدرقية الأولي بعد الاستئصال الدريقي^{٤١٩}، فقد ارتفعت المستويات بالتدرج عند الكثيرين من هؤلاء المرضى حيث وجدت عندهم أورام الجسترين ومتلازمة أصم MEN نوع ١. وهكذا يمكن لمستويات الجسترين المصلية أن تنخفض بعد الاستئصال الدريقي عند مرضى فرط الدرقية الأولي ومتلازمة زولينجر إليسون^{٤٢٠،٤٢١}. وقد تمت الكتابة عن وجود الجسترين أيضاً في الخلايا الرئيسية chief cells^{٤٢٢} والحيضة oxyphil^{٤٢٣} لغدومات الغدد الدرقية وتنسجها الخلوي عند بعض المصابين بفرط الدرقية. إلا أن ذلك غير عادي بشكل بارز، حيث كان لدى المريضين اللذين تم ذكر وجود الجسترين في عددهما الدرقية، أسباب أخرى لفرط الجسترين في الدم، فكان لدى أولهما لاكلوريدية achlorhydria ولدى الآخر متلازمة أصم MEN نوع ١^{٤٢٤،٤٢٥}.

وبإيجاز، فإن نسبة حدوث مرض القرحة الهضمية بين المصابين بفرط دريقي أولي أعلى بعض الشيء منها بين الناس العاديين. ويحدث فرط افراز الحمض أيضاً عند بعض مرضى فرط الدرقية وليس عندهم جميعاً، بالرغم من أن مستوى الجسترين المصلي عند معظم المصابين بفرط دريقي أولي عادي. ويجب إجراء الاستئصال الدريقي لمرضى القرحة الهضمية وفرط الدرقية بدون متلازمة زولينجر إليسون قبل التفكير بمعالجة القرحة الهضمية جراحياً، لأن تصحيح الفرط الدريقي سيفني عادة عن الجراحة على المعدة لدى معظم المرضى. ويجب وضع تشخيص متلازمة زولينجر إليسون موضع الشك، إذا كان لدى مصاب بفرط دريقي أولي أعراض قرحة هضمية ومستوى جسترين مرتفع في المصل.

ومع هذا، فإن أكثر سبب شائع لزيادة الجسترين المصلي عند المصابين بفرط

دريقتي أولي هوليس متلازمة زولينجر اليسون بل هي اللاكلورية . لذلك يجب اجراء تحليل لسوائل المعدة للمرضى الذين لديهم مستويات جسترين مرتفعة .

التهاب البنكرياس Acute pancreatitis

في عام ١٩٥٧ اقترح كوب Cope وزملاؤه^{١٤} امكانية وجود ارتباط بين التهاب البنكرياس وفرط الدرقية ، وان التهاب البنكرياس مؤشر الى تشخيص فرط الدرقية . وفي الوقت نفسه تقريباً ظهرت تقارير أخرى تصف تزامن وجود فرط الدرقية والتهاب البنكرياس^{٣٩٠،٣٢٢،٢٨٤} .

وحتى عام ١٩٦٢ ظهرت تقارير عن ٥١ حالة تزامن فيها وجود التهاب البنكرياس وفرط الدرقية^{٤٣،٣٠١} . ولاحظ مكستر وزملاؤه^{٣٠١} أن لدى ٧٪^{١١، ١٥٥} من حالات فرط الدرقية المثبتة ، التهاب البنكرياس . واقترحوا أن ترافق هذين الاضطرابين موجود بدرجة أكبر مما تحتمه المصادفة ، وأن هناك امكانية لوجود علاقة سببية بينهما . الا أن بيس Bess وزملاءه^{٣٩} ، في وقت أحدث ، لاحظوا أن ١٥٪ فقط (١٧/١١٥٣) من حالات فرط الدرقية المثبتة في مايو كلينيك كانت متزامنة أو مسبقة بالتهاب البنكرياس ، وكانت نسبة التهاب البنكرياس هذه مماثلة للنسبة عند عموم مرضى المستشفى ، وأن العوامل الأخرى التي يمكن لها أن تسبب هذه الحالة ، مثل التحصي المراري وادمان الكحوليات ، كانت موجودة عند ١١ من ١٧ مريضاً . ولذلك يشك هؤلاء المؤلفون في وجود علاقة سبب ونتيجة بين فرط الدرقية وفرط الكلس الدموي وبين التهاب البنكرياس^{٣٩} .

ومع ذلك ، هناك أدلة قوية على وجود علاقة بين فرط الدرقية والتهاب البنكرياس :

١. التهاب البنكرياس هو اختلاط لاستئصال الدرقية أحياناً .
٢. يمكن أن يحدث التهاب البنكرياس عند مريض بفرط الدرقية كمضاعفة لأي عملية جراحية مثل استخراج حصاة كلوية .
٣. ان التهاب البنكرياس المتكرر نادرياً بعد الاستئصال الدريقي الناجح .
٤. ان التهاب البنكرياس شائع عند المصابين بسرطان دريقي المصحوبين بفرط الكلس الدموي (١٦٪) . ويحدث أيضاً عند ٢٦٪ من مرضى فرط الدرقية ذوي مستوى كلس

مصيلي أعلى من ١٧ مغم / ١٠٠ مل .

٥. ان التهاب البنكرياس موجود بكثرة عند المرضى الذين يموتون بنوبة فرط كلس دموي ناتجة عن فرط الدرقية .

وتوحي بقوة العلاقة الايجابية بين فرط الدرقية الأولي وفرط الكلس الدموي الشديد وبين التهاب البنكرياس ، بارتباط عرضي بين التهاب البنكرياس وفرط الدرقية^{١٥} . وتوحي أيضاً أنه في حين أن المصابين بفرط كلس دموي طفيف معرضون قليلاً لخطر حدوث التهاب البنكرياس ، فإن هذا الخطر أعظم عندما يصبح فرط الكلس الدموي شديداً . ويحدث التهاب البنكرياس في حالات أخرى تسبب فرط كلس دموي^{١٩، ٢٠} . وقد ذكر أيضاً عند مريض يعالج بالهيموديايლისيس hemodialysis بعد تسريب كلسي^{٢١} .

وفيما يلي أسباب التهاب البنكرياس الممكنة عند مرضى فرط الدرقية :

١. انسداد قنوات البنكرياس بترسب أملاح فوسفات الكالسيوم .

٢. الهضم الذاتي بسبب تحويل تريسينوجين الى تريسين المعتمد على الكالسيوم .

٣. النخر الخلوي الناتج عن تأثير الهورمون الدرقي المباشر .

٤. تخثر الأوعية الدموية الصغيرة .

ومن المعروف أن القرحة الهضمية والتحصي المراري ، وهما حالتان تسببان التهاب البنكرياس ، تحدثان بنسبة أكبر عند المصابين بفرط الدرقية^{٢٧، ٦٣، ٣٤٣، ٣٨٥} .

وقد يكون تشخيص فرط الدرقية صعباً عند المصابين بالتهاب البنكرياس لأن مرضى فرط الكلس الدموي يصبحون ذوي كلس عادي أو متدن في أثناء الإصابة بالتهاب البنكرياس^{١٩، ٢٤٣، ٢٤٦} . وفي الحقيقة تتناقض شدة التهاب البنكرياس مع انخفاض مستوى الكلس المصيلي في كلا المريضين بفرط الدرقية الأولي وبدونه . ففي إحدى الدراسات عن ٥٠ مريضاً بالتهاب البنكرياس النزفي ، كان لدى ٣٦ مريضاً (٧٢٪) قصور كلس دموي ، وقد توفي جميع من كان مستوى الكلس المصيلي عندهم أقل من ٧ مغم / ١٠٠ مل^{١٤} . وبالرغم من أن مرضى كثيرين بالتهاب البنكرياس يعيشون هذه الأيام ، ومستوى الكلس عندهم أقل من ٧ مغم / ١٠٠ مل ، فإن مستوى الكلس المصيلي المتدني يوحي بالتهاب شديد في البنكرياس . وفي دراستين حديثتين أخريين ، وجدت عند ٢٠

مريضاً بالتهاب متوسط الى شديد في البنكرياس مستويات من الكلس المؤين والكلي إما ضمن المدى العادي أو أقل منه^{٤٤٥،٣٥٩}. وعادة يكون مستوى الكلس المصلي دون العادي في اليوم الأول أو الثاني، ويحتاج الى اسبوعين أو ثلاثة قبل أن يعود الى المستوى العادي^{٣٥٩،١٤٢}. وهكذا يجب التفكير بفرط الدرقية عند أي مصاب بالتهاب شديد في البنكرياس ذي كلس دموي عادي أو حتى دون العادي. ويجب تقييم مستويات الكلس المصلية لدى جميع المصابين بالتهاب بنكرياسي مجهول السبب بعد أن يشفوا.

وبما أن انخفاض مستوى الكلس في المصل يتناسب مع شدة التهاب البنكرياس، فإنه يبدو أن ترسب الكلس في مناطق النخر الدهني fat necrosis هو العامل الرئيسي الذي يسبب الانخفاض^{١٤١}. وإذا كان هذا هو السبب الوحيد، فيجب إذن على الغدد الدرقية أن تستجيب بإفراز هورمون درقي مرتفع لاستعادة سوية الكلس الدموي. ومع ذلك، أوضحت دراسات عديدة بأن مستويات هورمون الدرقية عند المصابين بالتهاب البنكرياس لم ترتفع بما يتناسب مع درجة قصور الكلس الدموي*. و يظهر أن ذلك لا يتسبب عن زيادة نكوص الهورمون الدرقي، ولكنه يمكن أن يكون مرتبطاً بقصور الغنيزيوم الدموي المتوافق^{٤١٣}. فمستويات المغنيزيوم عادة طبيعية عند المصابين بفرط الدرقية الأولي والتهاب البنكرياس^{١٩٩} ولكنها، بالمقابل، متدنية عند المصابين بفرط درقي شديد والتهاب العظم الليفي المتكيس. والمرضى المصابون بفرط درقي شديد معرضون، كما ذكر سابقاً، لحدوث التهاب البنكرياس بنسبة أكبر^{٢٣٥}. ويسهم قصور الألبومين الدموي وتحرير الجلوكاجون من البنكرياس المتأذية في القصور الكلبي في الدم. ويسهم الجلوكاجون في حدوث قصور الكلس الدموي بطريقة غير مباشرة مبدئياً بحفز إفراز الكالسيستونين، ومباشرة أيضاً بإحباط امتصاص العظم**. ومع ذلك لا توجد هناك دراسة جيدة تربط مستويات الجلوكاجون أو الكالسيستونين مع درجة قصور الكلس الدموي. وتفشل المقادير الفسيولوجية للجلوكاجون والكالسيستونين أيضاً في أحداث قصور كلس دموي متكافئ، وهكذا فإن الأهمية السريرية لهذه الآلية ليست مفهومة.

وختاماً، يجب أخذ فرط الدرقية بعين الاعتبار عند جميع المصابين بالتهاب

* انظر للمراجع ١٨٨، ٢٨٣، ٣٥٩، ٤١٣، ٤٥٥.

** انظر للمراجع ٧٠، ١٣٢، ٢٨٣، ٢٢٢، ٢٢٤، ٢٢٤.

البنكرياس، خصوصاً إذا لم تنخفض مستويات الكلس المصلية عندهم الى الحد المتوقع بالنسبة لشدة التهاب البنكرياس . ويجب تقييم مستويات الكلس المصلي بعد أن يشفى المرضى من التهاب البنكرياس . كما يجب الاطلاع على المعلومات المخبرية في سجلات هؤلاء المرضى في المشافي الأخرى إذا توافرت، لتحديد ما إذا كان هناك فرط كلس دموي قبل إصابة المريض بالتهاب البنكرياس .

متلازمات الأورام الصماء المتعددة (أص م)

Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes

هنالك نوعان محددان جيداً من متلازمات الأورام الصماء المتعددة (أص م MEN) (الجدول ٧ - ٢) . ويتميز أص م نوع ١، أو متلازمة فيرمر Wermer's syndrome ، بفرط الدرقية، وأورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس، وأورام نخامية^{٤٥٢،٢٢} . وأكثر مرض شائع في أص م نوع ١ هو فرط الدرقية (٩٠٪)، تليه أورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس (٨٠٪)، ثم الأورام النخامية (٦٥٪)^{٣٣٥،٢٢} . وتوحي دراسات حديثة بأن مستويات البرولاكتين المصلية المرتفعة كثيرة جداً لدى المصابين بـ أص م نوع ١^{٧٣} . ولذلك قد تكون الأمراض النخامية أكثر بكثير مما أُشير اليه في السابق . وأكثر مرضين شائعين في أص م نوع ٢، هما سرطان الدرقية اللبي وتنسج خلایساك C-cell hyperplasia^{٣٤٩،٣٣٥،٨٤} . ويحدث ورم القناتم pheochromocytoma (عادة على الجانبين) لدى حوالي نصف هؤلاء المرضى^{٤٠٤} . وهناك نوعان ميزان من الناس المصابين بـ أص م نوع ٢ : الأولون لهم مظهر جسدي عادي (نوع ٢ أ)، والآخرين لهم مظهر مميز يشمل شفاهاً منتفخة، ومظهراً شبيهاً بمارفان marfanoid habitus وأوراماً عصبية تحت الغشاء المخاطي . (نوع ٢ ب)^{٤٠٤،٧٣} . والأورام العصبية تحت الغشاء المخاطي موجودة فعلياً لدى جميع مرضى أص م نوع ٢ ب، ويحدث التنسج الخلوي في الغدد الدرقية عند حوالي ٤٠٪ من مرضى أص م نوع ٢ أ، ولكنه يندر أن يحدث عند مرضى أص م نوع ٢ ب (٣٣٥) .

إن أص م، نوع ١ ونوع ٢، متلازمتان متوارثتان كخلعة جسمية سائدة autosomal dominant trait^{٤٥٢،٣٣٥،٢} . ترحل خلايا العرف العصبي المتعددة القدرات الى القناة الهضمية الأمامية البدائية وتندمج مع الغدد الصماء

الجدول ٧ - ٢

الأورام الصماء المتعددة (أصم) النوعان ١ و ٢
Multiple endocrine neoplasia (MEN) types 1 and 2

أصم، نوع ٢	أصم، نوع ١
نوع ١٢	تنسج وأورام الدرقية
سرطان درقي لمبي وتنسج خلايا ك	أورام الخلايا الجزيرية في البنكرياس
C cell hyperplasia	أورام نخامية
أورام القواتم (عادة في الجانبين)	ظواهر أخرى
تنسج وأورام الدرقية	أورام دهنية متعددة
نوع ٢ ب	أورام المبايض
سرطان درقي لمبي وتنسج خلايا ك	أورام كظرية
ورم القواتم (عادة في الجانبين)	أورام سرطانوية carcinoid
أورام عصبية مخاطية	
مظهر شبهي مارفان	
أورام العقد العصبية	
ganglioneuromatosis	
أمراض درقية (نادرة)	

الناشئة. وتستبقي القدرة على قبط ثلاثع الأمينات ونزع الكربوكسيل منها (ق ط أن)

amine precursor uptake and APUD decarboxylation^{٣٣١}. وإن أصل خلايا ك C cells في الغدة الدرقية من العرف العصبي، موثق جيداً؛ وهو مشتبه به جداً كمنشأ لأورام البنكرياس الجزيرية، والأورام الصماء في الجهاز الهضمي، والأورام السرطانية carcinoid، وخلايا النخامية، والخلايا الليبية الكظرية^{٤٧، ٣٣٥} ولكنه ليس منشأ للغدد الدرقية. وبالرغم من أن نظرية APUD تفسر لماذا تحدث أورام معينة من هذه معاً، ولماذا ينتج ورم معين هورمونات مختلفة، إلا أنها لا توضح لماذا تحدث أورام الغدد الصماء المختلفة عند مرضى معينين ضمن نمط عائلي^{٣٣٦}.

وعند تقييم مريض بالفراط الدرقي، يجب دائماً أخذ امكانية وجود أصم MEN عنده بعين الاعتبار. ففي مركز سان فرانسيسكو الطبي لجامعة كاليفورنيا، كان المعالج السريري مدركاً لوجود تاريخ فرط دريقي عائلي أو اضطرابات غدد صماء أخرى مترافقة،

عند حوالي ٨٥% من المصابين بفرط الدرقية وأصم نوع ١، قبل اجراء الاستئصال الدريقي^{١١}. ويتضح الارتباط عادة من التاريخ المرضي، والتاريخ العائلي، أو الفحص الجسدي. ولذلك، يحتاج المصابون بقرحة نشطة، وإسهال، وتاريخ اضطراب غدد صماء عائلي، أو فرط ضغط الدم عند الفحص البدني، الى تقييم دقيق خشية وجود اعتلال غدد صماء أخرى. وإذا لم يكن هناك تاريخ مرضي أو عائلي، أو علامات توحي بوجود أصم MEN، عندئذ لا يكون ضرورياً ولا توجد هناك جدوى اقتصادية لاجراء مزيد من الفحوصات المخبرية لاستبعاد متلازمات أصم MEN.

وتشمل الحالات الأخرى المرتبطة أو التي يمكن أن تتزامن مع الفرط الدريقي: السرطان، والغرناءية sarcoidosis^{٢٦٠، ٣٨٠}، ومتلازمة الحليب القلوي^{٧٥}، والتهاب الفقار الرثياني ankylosing spondylitis^{٦٤}، ومرض السكري^{٢٤٠، ٤٦٠}، ومرض باجيت Paget's disease^{٣٣٧، ٣٤٣}، واعتلال جاما جلوبيولين وحيد النسيلة الحميد benign monoclonal gammopathy^{٣٧٦}، وفقر الدم^{٣٨٩، ٥١}، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis^{٣٥٨}، وورماً نقرياً متعدداً myeloma multiple^{٢١٧}، والسمية الدرقية^{٥٧}. وقد تسبب بعض هذه الحالات مثل السرطان، والغرناءية، وفرط الدرقية، ومتلازمة الحليب القلوي فرطاً كلسياً دموياً، مما يجعل التشخيص صعباً في بعض الأوقات. وقد يخفى اعتلال جاما وحيد النسيلة، وفرط اليوريسيما، وفقر الدم عند بعض المرضى بعد الاستئصال الدريقي الناجح^{١٧، ٥١، ١٠٥}.

التشخيص التفريقي لفرط الكالسيوم الدموي

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERCALCEMIA

لدى تقييم مريض فرط الكلس الدموي، يجب أخذ كل الحالات الممكنة المرتبطة بفرط الكلس الدموي بعين الاعتبار. ويقدم التاريخ المرضي والفحص الجسدي معلومات مفيدة لاستبعاد الأسباب الأخرى لفرط الكلس الدموي غير فرط الدرقية. ويجب أن يشمل التاريخ المرضي الدقيق فترة الأعراض وإذا أخذ المريض جرعة شعاعية علاجية متدنية على الإطلاق ومتى تم تسجيل فرط الكلس الدموي أولاً. ومراجعة النتائج المخبرية السابقة، يمكن اكتشاف وجود فرط الكلس الدموي لفترة من الوقت (٦ أشهر أو أكثر)، مما يوحي

بقوة أن التشخيص هو فرط الدرقية. ومع ذلك، يجب السؤال عما إذا كان هناك مدخول مرتفع من منتجات الحليب، وفيتاميني (د) أو (أ)، ومضادات الأحماض، وصودا الخبز، أو مدرات الشيازيد. ويمكن وجود أعراض فقدان الوزن، والامساك، وشرب الماء الكثير، وكثرة البول، والتبول الليلي، والضعف والتعب الشديد. ويجب تحديد ما إذا كان هناك تاريخ لحصاة كلوية، وقرحة هضمية، وفرط ضغط الدم، والتقرس، والتقرس الكاذب، والتهاب البنكرياس، وآلام في العظم. ومن الأسباب المختلفة لفرط الكلس الدموي الآتي:

١. فرط كلس دموي مرتبط بالخباثة.

أ (أورام مصمتة

١. نقيلات الى العظم (٨٠%)

٢. افراز مادة تشبه هورمون الدرقية (٢٠%)

ب) أمراض الدم الخبيثة التي تشمل العظم (ورم نقوي myeloma، وليمفوما، وابيضاض الدم leukemia)

٢. فرط كلس دموي مرتبط بالفقد الصماء.

أ (فرط الدرقية

ب) اضطرابات صماء أخرى (سمية درقية، وقصور درقي، وقصور كظري حاد، ومرض ضخامة النهايات acromegaly، وفايوما vipoma)

٣. زيادة مدخول الكلس، ومنتجات الحليب، والقلويات، أو فيتاميني د و أ

٤. أدوية (مدرات الشيازيد، واستروجينات، ومضادات الاستروجين [تاموكسيفين]، وليثيوم)

٥. أمراض حبيبية granulomatous (غرناوية sarcoidosis، والسل وداء البيريليوم berylliosis، وغيرها)

٦. فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد

Benign familial hypocalciuric hypercalcemia

٧. التشبيث immobilization (خصوصاً في المرضى الصغار في السن أو المصابين بمرض

باجيت (Paget's disease)

٨. فرط الكلس الدموي الغامض idiopathic عند الرضع (متلازمة وجه وليامز الفاتن
(Williams elfin facies syndrome)

٩. خداع أو خطأ مخبري (عاصبة ضيقة مع ركود وريدي وعينة خاطئة وتلوث بالكلس).

١٠. هبوط كلوي حاد مع تحلل العضلات الميكلية rhabdomyolysis .

١١. اضطرابات أخرى متفرقة .

فرط الكالسيوم الدموي المرتبط بالخبثانة

Malignancy-associated hypercalcemia

يمثل فرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثانة وفرط الدرقية الغالبية العظمى من حالات فرط الكلس الدموي . والخبثانة هي السبب الأكبر لفرط الكلس الدموي عند المرضى داخل المشافي، في حين أن فرط الدرقية الأولي هو السبب الأكبر له خارج المشافي، ومعظم المرضى فوق سن الأربعين^{٨٧، ٩٨} . والعلامات التي توحى بالخبثانة كسبب لفرط الكلس الدموي هي : مرض حديث، وألم وإيلام في العظم، وآفة كبيرة، وعلامات شاذة في صورة الصدر الشعاعية أو في صورة الحويضة الوريدية IVP، وزيادة سرعة التشنج، ومستوى كلوريد مصلي أقل من 102 mEq/l ، ونزف بولي، وزلال بولي، وزيادة مستوى الفوسفاتيز القلوي بدون ارتشاف العظم تحت السمحاق subperiosteal resorption، وارتشاف نبيبي عادي للفوسفور، وانخفاض مستوى ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د^{٩٨، ٩٩} .

ويحدث فرط الكلس الدموي لدى حوالي ٣٠% من مرضى سرطان الثدي^{١٢٣، ١٢١}، و١٠% من مرضى سرطان الرئة^{٣٧٩}، و١٥% من مرضى سرطان الخلية الكلوية في وقت من الأوقات في أثناء مرضهم^{٢٥٠، ٤٤٤} . وتوجد لدى ٨٠% أو أكثر من المصابين بفرط الكلس المرتبط بالخبثانة نقيلات عظمية، ولدى نصفهم الى ثلثهم تفريسات عظمية إيجابية positive bone scans^{٤٠٧} . ويمكن أن تسبب سرطانات الرئة (وهي أساساً ذات خلية حرشفية)، وسرطانات الكلية، وأي ورم حرشفي الخلية كبير فرط كلس دموي بدون

نقيلات عظمية^{٣٨، ١٨١}. ومن النادر أن يحدث فرط الكلس المرتبط بالخبثاء على الإطلاق تقريباً مع ورم أقل من ٢٥٠ سم^٣ حجماً^{٤٠٦}. وهكذا، إذا لم توجد الخبثاء بالرغم من الفحص الجسدي الدقيق (بما في ذلك فحص العقد الليمفاوية، والرأس والرقبة، والثدي) والفحوصات المخبرية (صورة صدر شعاعية، وصورة حويضة وريدية IVP، وتعداد دم كامل، وتحليل البول، والفوسفاتيز القلوي، والالكتروليتات، والكتروفوريسيس للبروتينات المصلية والبولية، وتفرسة عظمية)، فإن احتمال الخبثاء نادر جداً. وأكثر الأورام المستترة شيوعاً، التي تسبب فرط كلس دموي، هي سرطانات الرئة، والكلية، والورم النقوي المتعدد multiple myeloma^{٣١٠}، والليمفوما^{٣٠٩}. وإن صورة الصدر الشعاعية، وصورة الحويضة الوريدية، وتحليل البول مفيدة في تشخيص سرطاني الرئة والكلية، بينما يفيد الالكتروليتات والفوسفاتيز القلوي، وتفرسة العظم، وتعداد الدم الكامل مع تعداد تفرقي، في تشخيص الورم النقوي المتعدد، والليمفوما، وابيضاض الدم leukemia.

وتتسبب الزيادة في مستوى الكلس المصلي، عند المصابين بنقيلات عظمية، عن نزح الأملاح المعدنية في العظم من النقيلات، ولكن آلية ارتشاف العظم التي يحدثها الورم ليست مفهومة. وهناك مواد أخرى تم توريثها أحياناً مثل مادة تشبه الباراثورمون (هورمون الدرقية)، وبروستاجلاندين ي^٢، ومستقبلات فيتامين د، وعوامل خلطية humoral غير معروفة ومختلفة^{٣٣٨}. ومن الممكن أن تتزامن أورام الدرقية مع الخبثاء^{٤٣٦}. فالمرأة المصابة بسرطان الثدي ومستوى الفوسفات عندها منخفض مع ارتفاع هورمون الدرقية، مصابة أيضاً بفرط دريقي إضافة إلى سرطان الثدي^{١٨٢، ١٧٧}. ومن المفيد في بعض الأحيان، لتحديد ما إذا كان لدى المريض خبثاء وورم دريقي في آن واحد معاً إجراء فحوصات لتحديد الموقع مثل تفرسة فوق صوتية (١٠ ميلهيرتز وقت حقيقي) وتصوير طبقي محوري وتفرسة ثاليوم — تيكنيشيوم^{٩٩م} بيرتيكنيتات ونادراً قسطرة وريدية مختارة لإجراء مقايسة شعاعية مناعية لهورمون الدرقية^{٣٧٢}

فرط الكالسيوم الدموي المرتبط بالغدد الصماء غير الدرقية

Nonparathyroid endocrine-associated hypercalcemia

الفرط الدرقي والقصور الدرقي

HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM

ان الفرط الدرقي سبب معروف لفرط الكلس الدموي ^{٢٧٨،٦٥}، كما أن مرضى الفرط الدرقي حساسون أكثر من الأشخاص العاديين لتأثير هورمون الدرقية في احداث فرط الكلس الدموي ^{١١٠،٥٠}. ففي أحد التقارير، كان تركيز الكلس الكلي لدى ما يصل الى ٢٥٪ من المصابين بالفرط الدرقي مرتفعاً في المصل، وكان مستوى الكلس المؤين مرتفعاً لدى ٥٠٪ منهم ^{٦٥}. وهذه النسبة أعلى بعض الشيء مما وجدته حسب خبرتي، حيث حدث فرط كلسي دموي طفيف عند حوالي ١٠٪ من مرضى فرط الدرقية. وكان الكلس البولي مرتفعاً أيضاً عند معظم هؤلاء المرضى.

وليس سبب فرط الكلس الدموي هذا صعب التحديد لأن أعراض الفرط الدرقي تأتي بالمرضى الى الطبيب. الا أن تشخيص الفرط الدرقي لدى بعض المصابين بالفرط الدرقي الخامل أكثر صعوبة. ويمكن أن يتزامن الفرط الدرقي مع فرط الدرقية عند أحد المرضى، ويجب الاشتباه بهذه الحالة اذا كان فرط الكلس الدموي كبيراً ^{٢٩}. و ينتج فرط الكلس الدموي عند المفرط درقياً عن ارتشاف العظم المتزايد، ويكون امتصاص الكلس المعوي منخفضاً عادة، كما يزيد الكلس البولي فينتج بذلك توازن كلسي سلبي ^٣. ويكشف فحص العظم سطح ارتشاف نشطاً؛ وتزداد التغيرات الناتجة عن بناء العظم ونقصه مع زيادة أقل وضوحاً في سطح البناء الجديد (أي تغيرات ماثلة لما يحدث في فرط الدرقية الأولى) ^{٣٤٧}. ومن النادر أن يؤدي ارتشاف العظم المتزايد الى كسور تلقائية. ورغم ذلك لا توجد علاقة بين مستوى الهورمون الدرقي في الدم ومستوى الكلس المصلي ^{٢٩، ٤}. ومع ذلك، أصبح واضحاً أن هورمون الدرقية يرفع مستويات الكلس المصلي في حالات القصور الدرقي ^{١١٤}، وأن معالجة المفرطين درقياً بأدوية مضادة الدرقية تحدث انخفاضاً في الكلس الى المستويات العادية ^{١٢٠}.

وللتفريق بين فرط الدرقية وفرط الدرقية، من الممكن:

١. معالجة فرط الدرقية لرؤية ما إذا أصبح الكلس المصلي عادياً.

٢. قياس مستويات هورمون الدرقية في المصل، والتي تكون منخفضة في الفرط الدرقي غير المصحوب بفرط درقي.

٣. قياس تغريغ الكلس في الغائط، الذي يكون منخفضاً أو عادياً في فرط الدرقية ولكنه مرتفع أو عادي في الفرط الدرقي ١٠٣،٧٩.

و يتميز القصور الدرقي، على العكس من الفرط الدرقي، بانخفاض شديد في نشاط اعادة بناء العظم، وهو سبب نادر لفرط الكلس الدموي ٣١٥،٢٦٨. وبالرغم من انخفاض اعادة بناء العظم، فإن حجم العظم الاسفنجي يزداد، ولذلك هناك زيادة كلية في بناء العظم ٤٩. كما يوجد هناك زيادة في امتصاص الكلس المعوي ٣٤٧. ويحدث فرط كلس دموي شديد اذا أعطي القاصرون درقياً حلاً كبيراً من الكلس عن طريق الفم، بينما لا يحدث ذلك عند الأشخاص العاديين ٢٦٨.

قصور الغدة الكظرية HYPOADRENALISM

تشمل الأسباب الغددية الصماء الأخرى لفرط الكلس الدموي قصور الغدة الكظرية (مرض أديسون Addison's disease) ٤٣٨،١٣٤. وتلعب الجلوكوكورتيكويدات دوراً مهماً ينسق تأثير الهورمون الدرقي على استتباب الكالسيوم ١٧١. كما تؤثر الجلوكوكورتيكويدات على ربط الكلس بالبروتينات المصلية، ولذلك يكون الكلس المصلي الكلي شاذاً، بينما يكون الكلس المؤين عادياً ٤٣٨. ولقد تم اثبات فرط الكلس الدموي في قصور القشرة الكظرية ٤٣٨،٣٣٤،٢٦٦،١٣٤، ويحدث عند المرضى بعد استئصال الكظرية الكامل لمعالجة متلازمة كوشينج ٣٩٨ وبعد استئصال الكظرية في الحيوانات ٤١٨،٣١٣. ويغثي فرط الكلس الدموي بسرعة في هذه الحالات بعد المعالجة بالجلوكوكورتيكويدات. ويمكن تجنب قصور الكلس الدموي الحاد بعد الاستئصال الدرقي عند الفئران باستئصال الغدة الكظرية المتزامن، ويؤدي مثل هذا الاستئصال الكظري عند الحيوانات التي استؤصلت دريقياتها الى حدوث فرط كلس دموي ظاهر ٤٥٥،٤١٨. ولهذا فان قصور القشرة الكظرية، سبب نادر لفرط الكلس الدموي عند الانسان، وهو عادة ليس شديداً.

ورم القواتم PHEOCHROMOCYTOMA

يوجد أحياناً لدى مرضى ورم القواتم فرط كلس دموي أيضاً. ويعاني بعض هؤلاء

المرضى من أصل م MEN ، نوع ٢ ، المصحوب بارتفاع شاذ في نشاط الغدد الدرقية^{٣٣٥، ٤٥٢} . وتحفز الكاتيكولامينات إفراز الهرمون الدرقي^{١٦٠، ٢٤٧} ، كما أن غالبية مرضى ورم القواتم جفيفون dehydrated ودمهم مركز . وقد ثبت أن بعض أورام القواتم تفرز مادة شبيهة بالباراثورمون^{١٨٧، ٢٤٦، ٤١٥} . وبالرغم من جميع هذه الأسباب الممكنة لفرط الكلس الدموي ، فإن معظم مرضى ورم القواتم أسوياء الكالسيوم في الدم .

مرض ضخامة النهايات ACROMEGALY

لقد تم إثبات وجود فرط كلس دموي طفيف عند ١٦% من مرضى ضخامة النهايات^{٣١٤} . ويوجد لدى بعض هؤلاء مرض دريقي متزامن (أصل م MEN ، نوع ١) . إلا أن لدى الآخرين زيادة في امتصاص الكلس من القناة الهضمية وزيادة في إعادة دورة العظم^{٣٥٧} . ويحفز هورمون النمو الغدد الدرقية أيضاً^{١٥٢} ، ويؤدي إعطاؤه من منشأ خارجي للفران الى تسخيل خلوي دريقي^{٢٥١} .

ويمكن عادة ، تفريق مرضى فرط الكلس الدموي وضخامة النهايات عن مرضى فرط الدرقية بمفرده ، لأن مستويات الفوسفور المصلية مرتفعة عند مرضى ضخامة النهايات وليست منخفضة أو عادية ، كما هو الحال في فرط الدرقية . كما أن مستويات الفوسفات البولية منخفضة في مرض ضخامة النهايات وليست مرتفعة . وإن مستويات الهرمون الدرقي متدنية عادة عند مرضى ضخامة النهايات ، بالرغم من أنها ترتفع أحياناً . ويبدو أيضاً أن هورمون النمو يؤثر على استقلاب فيتامين د وتحويل ٢٥ - هيدروكسي كولي كالسيفيرول الى ١ ، ٢٥ - و ٢٤ ، ٢٥ - هيدروكسي كولي كالسيفيرول^{١٦٥، ٣٩٧} .

الفايومات VIPOMAS

من الممكن أن يوجد فرط الكلس الدموي عند المصابين باسهاال مائي أو الكوليرا البنكرياسية ، بسبب إفراز بيتيتيد متعدد فعال وعائياً من الأمعاء (فيب VIP) vasoactive intestinal polypeptide ، من أورام خلايا غير خلايا بيتا البنكرياسية^{٢٧٤} . ويحفز VIP بشدة إفراز الماء والالكتروليت من الأمعاء^{٢٣} ، ويحبط إفراز الجسترين^{٣٦٦} ، وينشط استحداث السكر gluconeogenesis وفرط السكر الدموي hyperglycemia^{٢٢٦، ٢٣٧} . وينتج تسريب من VIP اسهالا مائياً ، وارتفاعاً في تركيز الصوديوم

والبيكربونات في الغائط وزيادة في درجة الحموضة pH ٢٢٦. ويحدث فقدان البيكربونات في الغائط حاضاً استقلابياً مع فرط الكلور الدموي metabolic acidosis hyperchloremic الذي يميز مرضى الفيومات. ولكن مستويات الكلس المصلية لا تتغير في أثناء تسريب VIP.

ويجب الاشتباه بورم الجسترين أو الفايوما عند المصابين بفرط كلس دموي واسهال، ومن ثم يفحص الدم لتحديد الجسترين، وفيب VIP، والبروستجلاندين حتى يتم استبعاد هذين الورمين. وحيث إن ٥٠% من الفايومات خبيثة، فإن التشخيص المبكر ربما أدى الى تحسين نسبة البقاء.

زيادة تناول الكالسيوم ومنتجات الحليب

Excessive ingestion of calcium and milk products

لقد وضع تعبير متلازمة الحليب القلوي milk-alkali syndrome في عام ١٩٤٩ عندما وصف بيرنيت Burnet وزملاؤه^{٦٦} ظواهره التقليدية وهي: فرط كلس دموي بدون فرط كلس بولي أو قصور فوسفات دموي، وفوسفاتير قلوي عادي، وازوتيميا، وقلاء alkalosis، وكلاس يظهر كاعتلال قرني مخطط، وتحسن بعد اجتناب الحليب والقلويات. ومنذ ذلك التقرير، تم وصف عدة أنواع من المتلازمة^{٣٤٠، ٢٩٣، ٧٥}. وتمثل متلازمة الحليب القلوي استمراراً مزمناً لحالة حادة. ففي المتلازمة الحادة تنعكس التغيرات الكيماوية الحيوية بسرعة، في غياب تكلس الأنسجة الرخوة. ومن الممكن وجود تكلس في الأنسجة الرخوة واعتلال قرني شريطي في الحالات المتوسطة، حيث تنصرف الأعراض والتغيرات الكيماوية الحيوية بسرعة أقل من الحالات الحادة ولكن بشكل تام أكثر من الحالات المزمنة^{٣٤٠، ١١٠}. إلا أن التغيرات الكيماوية الحيوية، مثل الهبوط الكلوي المزمن، لا يمكن عكسها في كثير من الحالات المزمنة. ومن الصعب بل من المستحيل بالفعل تمييز حالة متلازمة الحليب القلوي النادرة من فرط الدرقية الأولى أحياناً^{٧٥}. ويمكن للاضطرابين أن يتزامنا أيضاً. وبالفعل ثبت فيما بعد أن لدى واحد من المرضى الستة الذين تم وصفهم في المقالة الأصلية التقليدية لبيرنيت وزملائه^{٦٦}، غداً دريقية مرضية^{١١٦}.

وبالرغم من حدوث أعراض متشابهة مثل الغثيان، والقيء، وفقدان الشهية، والضعف، والوسن، والصداغ، وتغيرات عقلية لدى جميع المصابين بفرط الكلس الدموي،

فان التغيرات الكيماوية الحيوية التقليدية في متلازمة الحليب القلوي تشمل فرط كلس دموي بدون فرط كلس بولي أو فرط فوسفات دموي مع مستوى منخفض من الهورمون الدريقي في المصل. ومع ذلك، يوجد أحياناً لدى مرضى متلازمة الحليب القلوي مستوى فوسفور مصلي في أدنى المدى العادي، ومستوى كلس بولي مرتفع ضمن المدى العادي، ومستوى عال غير متناسب، بل مرتفع من هورمون الدريقية المصلي^{٧٥}. ومن الظواهر العديدة التي تساعد في تفريق هذه المتلازمة عن فرط الدريقية الأولي: القلاء بوجود الأزوتيميا، وتاريخ لتناول مزيد من الكلس والقلويات، والاستجابة الى التنظيم الغذائي. وتحتفي الأعراض والتغيرات الكيماوية الحيوية في المتلازمة الحادة خلال ساعات الى أيام بعد الانقطاع عن تناول الكلس الكثير، بينما تحتاج الى ما يقارب ستة أشهر في الحالة المزمنة قبل أن يصبح المريض سوي الكلس الدموي، وربما لم يكن عكس التغيرات الكلوية ممكناً. وآلية فرط الكلس الدموي عند مرضى متلازمة الحليب القلوي ليست مفهومة تماماً، ولكنها تشمل زيادة استهلاك الكالسيوم وامتصاصه، وانخفاض تفريره^{٣٨٤،٣٥٦،١١٩}.

انسام فيتاميني د و أ Vitamin D and A intoxication

من الممكن أن يسبب استهلاك كمية كبيرة من فيتامين د ونظائره وفيتامين أ فرط الكلس الدموي^{٢٠٧،١٦٤}. ويحدث انسام فيتامين د زيادة ارتشاف العظم وزيادة امتصاص الكلس من الأمعاء^{٢٠٤}. وتشمل الظواهر السريرية اضطرابات عقلية، وضعفاً، وتعباً، ونقصان وزن، وتخصياً وكلاًساً كلويين، وفقر الدم، وانخفاض القدرة على تفرغ حمل حمضي بسبب انخفاض انتاج الأمونيا في النبيبات الكلوية^{١٧٢،١٥٨،١٥}. ومعظم هذه الأعراض تماثل تلك التي يعاني منها مرضى فرط الدريقية الأولي ومتلازمة الحليب القلوي، لذلك يجب أخذ هذه التشخيصات بعين الاعتبار، ومن هنا تبرز أهمية التاريخ المرضي المتعلق بزيادة مدخول الفيتامينات.

وتقدر الحياة النصفية البيولوجية لفيتامين د عند الانسان بثلاثة أشهر^{٤١٣،٢٧١}. والوقت اللازم لعودة فيتامين د الى المستويات المصلية العادية هو شهران الى ثلاثة أشهر، وقد تحتاج الى ما يصل الى ٢٢ شهراً^{٣٩٠}. فاذا اشتبه بانسام فيتامين د الفتعل، يمكن طلب مقاييسات ربط تنافسية competitive binding assays لفيتامين د، التي تكشف ما إذا كان هناك كميات كبيرة من فيتامين د أو مستقبلاته في الدورة الدموية^{١٨٦،٣٦}.

ومن الأسباب التي جعلت استعمال ١، ٢٥- ثنائي هيدروكسي كوليكالسيوم (روكاترول) دارجاً في معالجة قصور الكلس الدموي هو أن فرط الكلس الدموي وفرط الكلس البولي الناتج عن شطط المعالجة يتم تصحيحهما خلال أيام قليلة بعد إيقاف العلاج^{٢٢٧}.

ويسبب انسداد فيتامين د عند الحيوانات الحوامل خلافاً في نمو الأجنة وتضييقاً فوق الصمام الأبهر، وزيادة في نسبة المراضة والوفاة الجنينية^{١٧٠، ٢٢٨}. ويبدو أن الرضع حساسون بدرجة أكبر إلى انسداد فيتامين د. فقد تؤدي الزيادة المتواضعة من فيتامين د إلى تصلب عصيدى منتشر *dissiminated atherosclerosis*، وتضييق فوق الصمام الأبهر، وحماض كلوي، وفرط كلس دموي مزمن عند الرضع^{٢٦١}.

ويمكن تمييز المصابين بانسداد فيتامين د عادة، عن مرضى فرط الدرقية الأولي بالتاريخ المرضي، ومستويات الفوسفات العادية أو المرتفعة ومستويات فيتامين د المرتفعة وهورمون الدرقية المنخفضة في المصل. وتشمل المعالجة الاماهة والستيرويدات، إذ تكبح الأخيرة امتصاص الكلس المرتفع من القناة الهضمية.

وانسداد فيتامين أ سبب غير شائع لفرط الكلس الدموي، إلا أنه يمكن أن يكون خطيراً. ويحدث عند الذين يلتهمون ٥٠٠٠٠ وحدة دولية من فيتامين أ أو أكثر يومياً لمدة طويلة من الزمن. والحصّة الموصى بها يومياً كما حددتها إدارة الغذاء والدواء FDA في هذا الوقت هي: ٥٠٠٠ وحدة دولية يومياً^{١٦٤، ٢٢١}. وتشمل الظواهر السريرية ألماً في البطن، وغشياناً، وقيشاً، ودواماً *dizziness*، وضعفاً، وجفافاً في الأغشية المخاطية، ووسناً، وهويجية، وتكلسات في السمحاق *periosteum*^{٦٧}.

والآلية الصحيحة لحدوث فرط الكلس الدموي بسبب فرط فيتامين أ ليست معروفة. وتوحي الدلائل التجريبية والسريرية بأن فرط فيتامين أ يسبب ارتشاقاً مرتفعاً ناقصاً للعظم، أو احباط بناء العظم، أو كليهما^{٩٢}. ويحدث تكلس سمحاقى لدى بعض المرضى بعد التعاطي المزمن، وتحدث كسور في عظام الفتران الطويلة نتيجة زيادة ارتشاق العظم^{٩٦}. وقد نتج عن وضع استينات فيتامين أ *vit. A acetate* مباشرة على مستنبتات الأنسجة، ارتشاق موضعي في العظم^{٢٥}. والغدد الدرقية عادية في فرط فيتامين أ، إلا أن تناول المزمن يحدث تلفاً خلوياً كبدياً، وتلفاً كبدياً يشبه التشمع، مع فرط ضغط وريدي

و يتميز فرط فيتامين أ عن الأسباب الأخرى لفرط الكلس الدموي بتاريخ مرضي عن تناوله الكبير ووجود مستويات عالية من فيتامين أ بواسطة مقايضة مناعية شعاعية وفحوصات مهام كبدية شاذة وزيادة مستوى الفوسفاتيز القلوي وزيادة مستويات الكلس البولية وتكلسات سمحاقية ومستويات عادية من الهورمون الدرقي . و يصبح الكالسيوم المصلي عند معظم المرضى عادياً خلال بضعة أيام بزيادة الاماهة ، أو استجابة الى الستيرويدات ١٦٤ . و ينصرف التكلس السمحاقي خلال عدة أشهر أيضاً .

زيادة مدخول الأدوية Excessive intake of medications

ينتج عن اعطاء كمية كبيرة من مدر الثيازيدات انخفاض في تفرغ الكلس البولي وفرط كلس دموي ٣٣٦ . و يزداد مستوى الكلس المصلي عادة عند الأشخاص العاديين في اليوم أو اليومين الأولين فقط في أثناء فترة نضوب حجم السائل خارج الخلوي ، بينما يستمر فرط الكلس الدموي لدى المصابين بمرض عظمي يمتاز بنسبة إعادة دوران عالية كما يحدث في فرط الدرقية ، وفي قصور الدرقية المعالج بفيتامين د ، أو في تخلخل العظم المبكر juvenile osteoporosis ١٣٦، ٣٢٥، ٣٢٧ .

وتسبب ارتفاعات مستوى الكلس المصلي المؤقتة احباط افراز هورمون الدرقية عند الأشخاص العاديين ؛ وعليه يعود الكلس المصلي الى المستوى العادي ٣٣٦ . ولكنه ، عندما أعطي هورمون دريقي من منشأ خارجي مع الثيازيد الى الأشخاص العاديين ، أصبح فرط الكلس المؤقت الناتج عن تركيز الدم دائماً . وقد أوجت هذه الدراسة وغيرها ١٣٦، ٣٢٥، ٣٢٧ وليست كلها ١١٠ أن فرط الكلس الدموي يحدث فقط عند المصابين بشذوذ دائم في افراز هورمون الدرقية ، وعند المصابين بنشاط مرتفع من ارتشاف العظم ، مع أو بدون ارتفاع مستويات الهورمون الدرقي . لذلك ، يمكن أن يعزى تأثير الثيازيد الى قدرته على احباط تحرير الكلس من العظم إضافة الى قدرته على خفض تفرغ الكلس البولي . وفي إحدى الدراسات وجدت غدة درقية مرضية عند ١٤ مريضاً من عشرين لوحظ عندهم فرط كلس دموي يحدث بالثيازيد ، وأجريت لهم جميعاً معالجة جراحية فيما بعد ٨٧ .

لذلك يجب الاشتباه بوجود فرط الدرقية لدى المصابين بفرط الكلس الدموي

الذين يتناولون أدوية الثايزايد. ومن ناحية عملية، إذا كان لدى مريض يتناول مدرأ يحتوي على ثايزايد، فرط كلس دموي، فهو أو هي إما مصاب بفرط الدرقية أو باضطراب يسبب زيادة في إعادة دورة العظم. والمريض الوحيد الذي يمكن متابعته باطمئنان هو الذي ليست لديه أعراض و يصبح سوي الكلس الدموي بعد إيقاف الثايزايد.

وقد تمت ملاحظة فرط الكلس الدموي لدى المرضى الذين يتناولون الليثيوم^{٨٥}. و يبدو أن الليثيوم يغير نقطة الارتكاز بين الكالسيوم وهورمون الدرقية. فالمرضى الذين يتناولون الليثيوم مشابهون للمرضى الذين يتناولون الثايزايد، لأن أوراماً درقية وجدت عند مجموعة مختارة ممن يتناولون الليثيوم الذين تعرضوا للجراحة على الغدة الدرقية. وهؤلاء المرضى يشبهون الذين يتناولون الثايزايد أيضاً لأنهم يصبحون أسوأ الكلس في الدم بعد إيقاف الليثيوم. إلا أن فرط الكلس الدموي يرجع إذا أعيد إعطاء الليثيوم^{٣٦٦}.

وقد ذكر وجود فرط الكلس الدموي عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي يعالجن بالاستروجين أو عضادة الاستروجين (التاموكسافين)^{١١٧}. وبالعكس، يخفّض فرط الكلس الدموي الطفيف أحياناً عند السيدات بعد سن الاياس عندما يعالجن بالاستروجين^{١٧٣}.

الأمراض الحبيبية Granulomatous diseases

ان الغرناوية sarcoidosis سبب مهم لفرط الكلس الدموي وفرط الكلس البولي لأنه يشبه فرط الدرقية الأولي^{٤٢٢،٧٧}. ويحدث فرط الكلس الدموي قليلاً (٢٪) أو كثيراً (١٠٪ - ٣٠٪) عند المصابين بالغرناوية، ومن الممكن أن تتزامن الحالتان^{٣٥٢،٢١٤}. وتشبه التغيرات الاستقلابية في الغرناوية تلك التغيرات الموجودة في انسمام فيتامين د. فهناك زيادة في امتصاص الكلس من القناة الهضمية وزيادة في إعادة دورة العظم وارتشافه^{٢٠٦،١٩٧،٣٤}. وبالرغم من أن المستويات البلازمية لنشاط فيتامين د (النشاط المضاد للرخد antirachitic activity) و١، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣ عادية عادة عند مرضى الغرناوية^{٤٥٨،٣٥،٣٣}، فان هناك أدلة تدعم وجود خلل في استقلاب فيتامين د. ولقد تم توثيق مستويات عادية من ١، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣ عند أشخاص بلا كلى، أي عند المرضى الذين يفقدون وجود أنزيم ١ - ألفا هيدروكسيلز اللازم لتكوين ١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣^{٢٤}. وتوحي الحقيقة الأخيرة بشدة

بأن فيتامين د متورط في حدوث فرط الكلس الدموي في الغرناوية لأن مستويات ١، ٢٥-ثنائي فيتامين د ٣ منخفضة عادة عند اشخاص بلا كلى . كما أن نسبة فرط الكلس الدموي عند المصابين بالغرناوية ترتفع أيضاً بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو بعد التعرض للشمس بصورة أكبر^{١٩٠، ١٩١}. ومن ناحية ثانية يحسن عوز فيتامين د حالة فرط الكلس الدموي^{١٩٧}. ويصبح جميع مرضى الغرناوية تقريباً أسوياء الكلس في الدم استجابة الى الهيدروكورتيزون بينما لا يحصل ذلك عند مرضى فرط الدرقية الأولي . ومستويات هورمون الدرقية منخفضة عادة عند مرضى الغرناوية sarcoidosis المصابين بفرط الكلس الدموي الا اذا كان هناك فرط دريقي أولي مترامن .

ويمكن أن يكون فرط الكلس الدموي مضاعفة لأمراض حبيبية مجموعة تشمل داء السل^{٣٨٦، ١}، وداء البيريليوم^{٤٠٩}، وداء المستوبلازما^{٤٣٧}، وداء الفطار الكرواني coccidioidomycosis^{٢٥٥}. وليس واضحاً اذا ما كان فرط الكلس الدموي في كل الأمراض الحبيبية شبيهاً لما يحدث عند مرضى الغرناوية .

فايل ٣٦ ديسك بلاد الشام ٢

فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد

Benign familial hypocalciuric hypercalcemia (BFHH)

ومن الأسباب الأخرى الهامة لفرط الكلس الدموي هو فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد^{١٩٣، ١٩٤، ٢٨٦}. وتتميز هذه الحالة بفرط كلس دموي وقصور كلس بولي، ولكن لا يوجد عادة مضاعفات ترتبط بفرط الكلس الدموي . ويجب أخذ التشخيص بعين الاعتبار لدى أي شخص عنده تاريخ فرط كلس دموي عائلي ، خصوصاً اذا كان هناك تاريخ فرط كلس دموي متبق بعد استئصال دريقي غير ناجح . ويجب التأكيد على الحصول على مستوى الكلس البولي في جميع المرضى ، واحتساب نسبة تصفية الكالسيوم الى تصفية الكرياتينين :

كرياتينين بولي

كلس بولي

÷

كرياتينين مصلي

كلس مصلي

و يوحى مقدار دون ٠.١ ر بشدة بوجود هذه الحالة، في حين أن النسبة أعلى من ٠.١ ر في فرط الدرقية الأولي. ويتأكد التشخيص ببيان وجود فرط الكلس الدموي عند أحد أفراد العائلة دون سن ١٠ أعوام، لأنه يندر حتى عند مرضى فرط الدرقية العائلي، حدوث فرط الكلس الدموي قبل سن ١٠ أعوام.

وسبب هذه الحالة غير معروف، ويبدو أن الكلى والغدد الدرقية ليست حساسة الى فرط الكلس الدموي المزمّن^{٢٨٦}. وقد ذكر أن مستويات المغنيزيوم و ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د أعلى بعض الشيء منها في فرط الدرقية الأولي^{١٩٣، ٢٨٦، ٢٢٤}. وذكر أن مستويات الهورمون الدرقي عادية أو مرتفعة، وأن الغدد الدرقية طبيعية عادة بالرغم من كون بعضها متسججاً خلوياً أحياناً^{٢٥٣، ٢٢٤}. ويبدو أن هذا المرض مرتبط بفرط الدرقية الأولي، لأنه غالباً ما يوجد لدى والدي الأطفال المصابين بفرط درقي وليدي^{٢٨٥}. والعمر المتوقع للأشخاص المصابين بهذا المرض عادي عموماً، برغم حصول فرط كلس دموي وليدي و/أو التهاب البنكرياس وهما يهددان الحياة عند البالغين^{٢٢٢}.

والاعتبار السريري المهم لدى المصابين بفرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد هو أنهم لا يستفيدون من الاستئصال الدرقي أو إعادة استئصاله كقاعدة عامة، إلا إذا كان الاستئصال كاملاً^{١٦٢، ١٩٣، ٢٨٦، ٢٢٣}. ومع ذلك لا يستدعى في الوقت الحاضر أي علاج لأن معظم هؤلاء المرضى لا يتأثرون بشكل مؤد من هذا المرض.

التثبيت Immobilization

إن التثبيت سبب آخر لفرط الكلس الدموي. ويحدث هذا عند الأطفال (غالباً الصبيان) من عمر ٩ سنوات الى ١٤ سنة، وعند المصابين بزيادة إعادة دورة العظم مثل مرض باجيت، والأورام، وفرط الدرقية فقط^{١٣٥، ٣٥١، ٤٩١}. ومن الأفضل الوقاية من فرط الكلس الدموي الناتج عن التثبيت، وأحياناً يصعب تفريقه عن فرط الدرقية الأولي ويمكن أن يكون خطراً على الحياة^{١٩٨، ١٩٨}.

ويجب تغيير وضع المرضى المشتبين نتيجة الإصابة كثيراً لأن وقوفهم مهم . ويجب تجنب التثبيت أيضاً لدى مرضى فرط الكلس الدموي الذي ينتج عن أورام خبيثة، ويجب ألا يشجعوا على الراحة التامة . ومستويات الهورمون الدريقي لدى المصابين بفرط الكلس الدموي الناتج عن التثبيت منخفضة^{٤٠٨}، أو عادية^{٢١١}، أو مرتفعة^{١٨٩} كما ذكرتها التقارير في أوقات مختلفة .

وتشمل أسباب فرط الكلس الدموي الأخرى النادرة فرط الكلس الدموي الغامض عند الرضع idiopathic hypercalcemia of infancy^{٢٢١، ٢٣٦، ٢٧٩}، وخطأ مخبرياً، وهبوطاً كلوياً حاداً مع تحلل العضلات الهيكلية^{٢٦٥}، ونضوب الفوسفات في اليوريميا، وقصور الفوسفاتيز^{٢، ١٦٥، ٢٤٣}، والتهاب السمحاق periostitis العام^{١٣٠} .

التقييم المخبري LABORATORY EVALUATION

إن فرط الكلس الدموي هو مفتاح تشخيص فرط الدريقية العادي، بالرغم من أن فرطاً دريقياً سوي كلس دموي، ونادراً جداً — قاصر الكلس الدموي تم وصفهما عند بعض المرضى^{٢٣٩، ٣٠٧} . ويتأثر مستوى الكلس المصلي بالبروتينات المصلية (خصوصاً الألبومين المصلي) وبالصوديوم المصلي وتركيز الهيدروجين . وفي معظم المختبرات، يتراوح الكالسيوم العادي في المصل بين ٨.٥ الى ١٠.٥ مغم / مل، بينما يتراوح في بعض المختبرات من ٨.٥ و ١٠.١ مغم / مل . وعموماً، يجب التأكد من قراءة مستوى الكلس العالية المنفردة باعادة القياس وتفسيره بعد تصحيحه بالنسبة لربطه مع الألبومين . وإن تركيز الكلس البلازمي عند النساء أقل منه عند الرجال ؛ إلا أن تركيز الكلس عند النساء يزداد بالتدريج بعد سن الثلاثين بالرغم من انخفاض الألبومين في المصل، بينما ينخفض تركيز الكلس عند الرجال بتقدم العمر^{٢٣٢} . ويوجد لدى ٧٥% من مرضى فرط الدريقية الأولي فرط كلس بولي (تفريغ كلس بولي أكثر من ٣٠٠ مغم يومياً عند الرجال و ٢٥٠ مغم يومياً عند النساء)، وقد يكون تركيز الكلس البولي، بالرغم من ذلك، عادياً أو منخفضاً أيضاً^{٣٤٣، ٣٤٢} .

وبالفعل يجب أن يجري لجميع مرضى فرط الكلس الدموي المجهول السبب فحوصات الدم الآتية : فحص الفوسفور، والهورمون الدريقي، والكلوريد، والفوسفاتيز القلوي، والحمض البولي، والكرياتينين، وسرعة التخلل، إضافة الى البروتينات المصلية،

والكتروفوريسيس أو الكتروغوريسيس مناعي للبروتينات البولية ، وصورة صدر شعاعية ، وصورة حويضة وريدية IVP أو صورة شعاعية للأنسجة الرخوة في البطن ، وتحليل بول ، وكلس بولي خلال ٢٤ ساعة (الجدول ٧-٣) .

الجدول ٧ - ٣

الفحوصات المخبرية المستعملة في التشخيص التفريقي لمرض فرط الكلس الدموي

فحوصات متخصصة	الأشعة	اليول	فحوصات عامة
١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د	الصدر	تحليل البول	كالمسيوم
كبت بالهيدروكورتيزون	صورة حويضة	كلس في ٢٤ ساعة	فوسفور
	صورة أنسجة اللبطن		كلوريد
			هورمون دريقي
أحادي فوسفات			فوسفاتيز قلوي
الأدينوزين البولي أو			البروتين الكلي
الكلوي			الببوسين
ارتشاف الفوسفات			الكتروفوريسيس
النبيبي			الحمض البولي
صورة شعاعية للبدين			مكداس الدم
ذات درجة صناعية			سرعة التثفل
خزعة عظم			يورينا نيتروجين
			كرياتينين

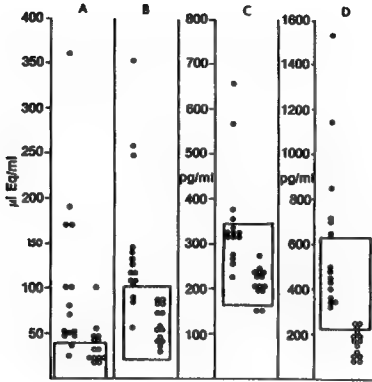
وكان تشخيص فرط الدريقية في السابق يتم باستبعاد الحالات الأخرى التي تسبب فرط الكلس الدموي ، وبالرغم من أن هذه الطريقة ضرورية أحياناً ، فإن معظم فرط الدريقية الأولي يشخص بتسجيل ارتفاع في مستويات كل من الكلس والهورمون الدريقي . إلا أن دراسات عديدة أظهرت أن بالامكان وجود مستويات عادية من هورمون الدريقية لدى بعض المصابين بفرط الدريقية الأولي^{١٠٤،١٠٥،٣٤٠} . ومن الممكن أيضاً وجود ارتفاع في مستويات الهورمون الدريقي أحياناً عند مرضى أسوياء الكلس في الدم مصابين بفرط الكلس البولي الخامض وعند مرضى فرط الكلس الدموي الناتج عن فرط دريقي متنبذ^{١٠٧،١٠٤،٣٤٠} . ويندر ارتفاع الباراثورمون عند مرضى متلازمة الخليب القلوي^{٧٥} ، أو عند مرضى الهبوط الكلوي الحاد وتحلل العضلات الهيكلية^{٢٦٥} . لذلك من المهم تسجيل

ارتفاع مستويات كل من الهورمون الدرقي والكالسيوم، وأنه لا يوجد لدى المرضى فرط درقي كاذب أو منتبذ ناتج عن سرطان الرئة، وسرطان الكلية، أو نادراً عن أورام أخرى.

ويجب أن يكون المعالج السريري مطلعاً على مقايضة الهورمون الدرقي التي استعملت بالذات. ففي إحدى الدراسات مثلاً، أظهرت مقايستان فقط مستويات مرتفعة للهورمون الدرقي عند معظم مرضى فرط الدرقي، عندما أرسلت عينات الدم من ١٥ مريضاً بفرط الدرقي الأولي إلى أربعة مختبرات تجارية متوافرة ومختلفة (الشكل ٧-١).^{٣٤٥} وكثير من المقايسات الشعاعية المناعية للهورمون الدرقي ليست جيدة الحساسية. وحقاً لم تظهر الدراسة الأوروپية عن هورمون الدرقي تناسباً بين مستويات الهورمون الدرقي في المختبرات المشاركة^{١٥٤}. لذلك يجب أن نلم بمقايضة هورمون درقي يمكن الاعتماد عليها، وإذا تعذر ذلك، يجب استعمال معايير أخرى في تشخيص فرط الدرقي.

وفي مرضى فرط الدرقي المنتبذ الناتج عن سرطانات غير درقية، تكون مستويات الهورمون الدرقي، في بعض المقايسات، في أعلى المدى العادي أو قليلة الارتفاع، في حين أن مستويات الهورمون الدرقي في فرط كلس دموي متماثل الدرجة وناتج عن فرط درقية أولي أعلى بكثير (الشكل ٧-٢). ويجب أن يكون مستوى الهورمون الدرقي محطاً في معظم الحالات غير الدرقية المسببة لفرط الكلس الدموي. وتحتاج مستويات الهورمون الدرقي إلى حوالي ١٠ أيام حتى يتم قياسها وهي مكلفة. ومع ذلك يجب طلب مستوى الهورمون الدرقي المصلي لمعظم المرضى الذين لديهم فرط كلس دموي مستمر أو متقطع.

ويحدث انخفاض في مستوى الفوسفور المصلي (أقل من ٢.٥ مغم / ١٠٠ مل) عند حوالي ٥٠% من مرضى فرط الدرقي، وإذا وجد لدى مريض بفرط الكلس الدموي فإنه يوحى بأن لديه فرط الدرقي. ويكون مستوى الفوسفور المصلي، عند ٣٠% آخرين من مرضى فرط الدرقي الأولي، في أدنى المدى العادي. إن قصور الفوسفات الدموي نادر في فرط الكلس الدموي غير الدرقي، باستثناء بعض مرضى فرط الدرقي الكاذب وأولئك المصابين بفرط كلس شديد. فقد يؤدي فرط الكلس الشديد من أي سبب إلى انخفاض الفوسفور المصلي بتغيير تناول الفوسفور من قبل النتيبات الكلوية^{١٤٣، ١٧٩}. إلا أن ارتفاع مستوى الفوسفور المصلي، بغياب الهبوط الكلوي أو مدخول الفوسفور العالي، يوحى بسبب غير درقي لفرط الكلس الدموي.

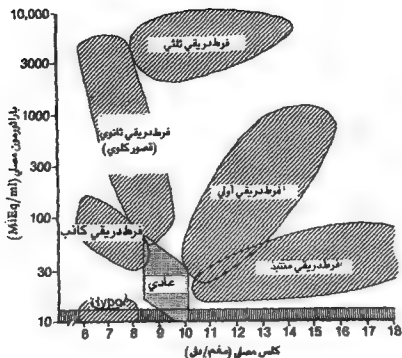


الشكل ٧ - ١

مقارنة بين قيم هورمون الدرقية المصلية الفعال متاعياً. في ١٥ مريضاً ثبت وجود فرط الدرقية الأولي عندهم (الدوائر المغلقة) و ١٤ مريضاً عندهم فرط كلسي دموي نتيجة الخبيثة (الدوائر الفارغة)، بعد قياسه بأربع مقاييس تجارية مختلفة. (تتين المستطيلات المدي العادي لكل مقاييس). ولامكانية وقوع قيم هورمون الدرقية ضمن المدي العادي عند مرضى فرط الدرقية، يجب أن تكون على دراية بالمقاييس التي استعملت بالذات.

(From Raisz, L.g., et al.: Ann. Intern. Med. 91:739, 1979).

و يرجح فرط الكالسيوم الدموي (كلوريد $< ١٠٧ \text{ mEq/l}$) تشخيص فرط درقي أولي عند مصاب بفرط الكالسيوم الدموي. ومستويات الكالسيوم المصلية مرتفعة عند ٤٠% من مرضى فرط الدرقية الأولي، ويكون عند ٤٠% آخرين في أعلى المدي العادي (كلوريد $< ١٠٢ \text{ mEq/l}$). ويسبب الهورمون الدرقي انخفاضاً في ارتشاف البكر بونات في النيبات الدانية، مما يسبب زيادة في ارتشاف الكالسيوم وحامضاً نيبياً كلاً مع فرط الكالسيوم الدموي. وتوحي نسبة الكلوريد الى الفوسفور اذا كانت ٣٣ أو أعلى، بشدة بأن لدى المريض فرطاً درقياً > ٣٥٠ . ومن ناحية أخرى، يوحي القلاء الاستقلابي بالخبيثة، والغرناوية، ومتلازمة الحليب القلوي، أو انسداد فيتامين د.



الشكل ٧ - ٢

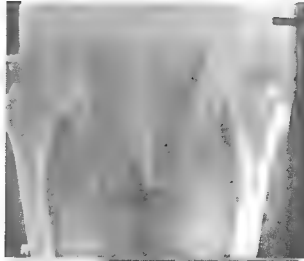
مستويات الكلس المصلي مقابل مستويات هورمون الدرقية. ترتفع مستويات الكلس المصلي بالنسبة الى هورمون الدرقية المصلي عند مرضى فرط الدرقية الاولى. وفي مرضى فرط الكلس الدموي غير الدريقي، يجب أن يكون مستوى هورمون الدرقية منخفضاً. وفي مرضى فرط الدرقية الحثيث، يجوز أن يكون مستوى هورمون الدرقية في أعلى المدى العادي أو قليل الارتفاع، ولكن قيمته أقل بكثير من قيمته عند مرضى الدرقية الاولى ولديهم فرط كلس دموي متماثل. (بازن من د. كلود د. أرنولد).

ومستويات الفوسفاتيز القلوي مرتفعة لدى حوالي ١٠٪ من مرضى فرط الدرقية الأولى. وارتفاع الفوسفاتيز القلوي يبنى جيداً عن زيادة نشاط العظم والتهاب العظم الليفي المتكيس^{١٢٧}. وتزداد مستويات الهيدروكسي برولين أيضاً لدى هؤلاء المرضى^{٢٤١}. وتزداد مستويات الفوسفاتيز القلوي أيضاً لدى المصابين بالحبائة والتقيلات العظمية، ومرض باجيت، والغزابة التي تشمل الكبد، وفرط الدرقية، وانسداد فيتامين أ^{٢٤٣}. وعندما يكون الفوسفاتيز القلوي مرتفعاً، يجب إجراء صور شعاعية عادية لليدين، خصوصاً لمرضى نوبة فرط الكلس الدموي داخل المشافي. فإن الفوسفاتيز القلوي مرتفع عند هذه المجموعة من المرضى بالمقارنة مع مرضى فرط الدرقية الأولى وعموماً، وصورة اليدين الشعاعية عندهم كثيراً ما تكون إيجابية. ويتأكد تشخيص فرط الدرقية الأولى بآليات

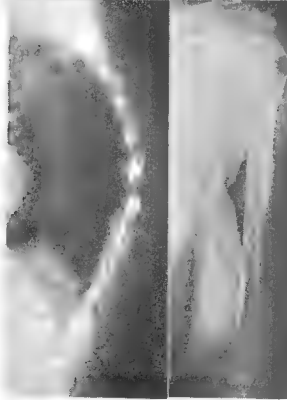
ارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption في كل الحالات بالفعل ، وبذلك يمكن البدء بالمعالجة الجراحية المستعجلة بعد اتمامه المريض بقوة ومعالجته بالمدر فيروسيمايد (لازيكس). وإذا لم يكن هناك دليل على ارتشاف تحت السمحاق وزيادة في مستويات الفوسفاتيز القلوي، يجب أخذ أسباب فرط الكلس الدموي الأخرى مثل الخبثاء بعين الاعتبار. فمرض الخبثاء أكثر مرض شائع يسبب فرط الكلس الدموي الشديد. ولدى أكثر من ٨٠% من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثاء نقيلات عظمية ظاهرة بالصور الشعاعية^{٢٩٧}. ويساعد في تعيين منشأ ارتفاع مستوى الفوسفاتيز القلوي في المصل، فحوصات مهام الكبد التي تشمل مستويات ٥ - نيوكليوتيداز أو أمينوبيبتيداز اللوسين 5-nucleotidase or leucine aminopeptidase (وهذه أنزيمات كبدية وليست عظمية). ومن النادر أن تظهر الصور الشعاعية لليدين والترقوة القاصية، أو الصفيحة الجافية lamina dura تغيرات هيكلية إذا كان مستوى الفوسفاتيز القلوي عادياً. فان طلب هذه الفحوصات ليس مجدياً من ناحية اقتصادية.

ويجب قياس تركيز البروتين المصلي في مرضى فرط الكلس الدموي لأن حوالي ٨٠% من الكالسيوم مرتبط بكل غم من البروتين^{٣٤٢}. فقد يكون مستوى الكلس المؤين في الحقيقة عادياً عند المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من الألبومين المصلي مع فرط كلس دموي طفيف. وما أن الكلس المؤين هو الكلس الفعال فسيولوجياً، فمن الواجب تعديل تعريف فرط الكلس الدموي ليعكس تركيز البروتينات المصلية. ويجب إجراء الكتروفروريسيس للبروتينات المصلية والبولية للبحث عن فرط جاما جلو بولين دموي يوحى بورم نقوي متعدد multiple myeloma، عند الذين يشكون من آلام عظمية، وفقدان وزن، أو إذا لم يكن تشخيص الفرط الدرقي الأولي أكيداً. وقد تم وصف زيادة النسائل المتعددة polyclonal في البروتينات المصلية عند مرضى فرط الدرقية الأولي، ولكن ذلك نادر جداً^{٣٧٥}. وتظهر الصور الشعاعية للعظام، خصوصاً للمواقع المؤلمة، الآفات النموذجية للورم النقوي المتعدد في كثير من المرات (الشكل ٧ - ٣).

ويزداد مستوى الحمض البولي عند كثير من مرضى فرط الدرقية الأولي^{٣٠٠}. ويوجد لدى ٥% منهم فقر الدم، ويوجد لدى بعضهم هبوط كلوي طفيف، إلا أن لدى معظمهم حمضاً acidosis، وسرعة تنفث طبيعية في العادة، ومستويات ١، ٢٥ - ثنائي



(أ)



(ب)

(ج)

الشكل ٧ - ٣

صورة شعاعية لامرأة عمرها ٦٦ عاماً تعاني من فرط كلس دموي وورم نقوي متعدد، مبينة آفات انحلالية مخزومة ومتعددة، بأشكال غير منتظمة وأحجام مختلفة في عظام الفخذ والحوض (أ) وعظمتي العضد (ب). ويشمل الاعتلال العظمي والكسور الانضغاطية جميع الفقرات الصدرية تقريباً وعدداً من الفقرات القطنية (ج) كما هي واضحة ودالة على ورم نقوي متعدد.

هيدروكسي فيتامين د قليلة الارتفاع أو عادية ^{١٠٠،١٨}. أما مرضى فرط الكلس الدموي والحبائنة، فإن سرعة التثفل لديهم مرتفعة في الغالب، ولديهم نسبة عالية من فقر الدم، وغالباً ما يكون عندهم قلاء *alkalosis*، ومستويات Ca^{++} ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د عندهم منخفضة في العادة ^{٤٠٧}. ومن الجدير إجراء صور شعاعية للصدر والكليتين لاستبعاد أكثر ورمين شائعين يسببان فرط كلس دموي غير دريقي، وقياس مستويات الكلس البولية خلال ٢٤ ساعة لاستبعاد فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد.

واختبار الكيت بالهيدروكورتيزون (٥٠ مغم هيدروكورتيزون عن طريق الفم ٣ مرات يومياً لمدة ١٠ أيام) قيم لدى من يشبه عندهم وجود الغرناوية، وفرط الدرقية، أو انسحاب فيتامين د أو ^{١٢٨}. وتنخفض مستويات الكلس المصلية عند هؤلاء المرضى الى المستويات العادية، ولكنها لا تنخفض عند مرضى فرط الدرقية الأولى ^{١٢٨، ٣٤٣}. ويستجيب حوالي ٥٠% من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالحبائنة الى المعالجة بالهيدروكورتيزون ^{٤٢٠}. وتأثير الكورتيزون على فرط الكلس الدموي في الورم النقوي المتعدد ومتلازمة الحليب القلوي متفاوت ^{٢٩٠، ٤٢٠}. و يساعد اختبار كبت الكورتيزون بصورة خاصة اذا لم يكن الحصول على مستويات الهورمون الدريقي ممكناً، أو لا يمكن الاعتماد عليها، أو اذا كانت النتائج محيرة؛ وقد أوصى بعض الباحثين باستعمال ارتشاف الفوسفات النببي أو أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي الكلوي المنشأ ^{١٨١، ٦٦} في وضع تشخيص فرط الدرقية الأولى، إلا أن مقايسة الهورمون الدريقي الجيدة تستبعد الحاجة لاستعمال هذه الدراسات ذات الحساسية المتدنية ^{٢٧٢}.

نوبات فرط الكلس الدموي HYPERCALCEMIC CRISES

ان بإمكان فرط الكلس الدموي أن يهدد الحياة اذا وصلت مستويات الكلس الى ١٤ر٥ مغم / ١٠٠ مل أو أكثر. والتشخيص التفريقي هو نفسه بالنسبة الى فرط الكلس الدموي عموماً، ولكن أكثر الأسباب الشائعة لنوبات فرط الكلس الدموي هي: الحبائنة، وفرط الدرقية، وزيادة تناول الكلس أو فيتاميني د و أ. وتشمل الأعراض ضعفاً، وغشياناً، وقيئاً، وامساكاً، ونعاساً، وذهولاً، وغيبوبة. ويوجد لدى مرضى عديدين تاريخ فقدان للوزن، ووسن، وتوعلك. ويجب أن يسجل في التاريخ المرضي فترة الأعراض، والأدوية التي أخذت مؤخراً (مثل مضادات الحمض المحتوية على الكلس، وفيتاميني د و

أ، ومدرات الشيازيد) وأعراض آلام عظمية أو فقدان للوزن. وإذا كان فرط الكلس الدموي متسبباً عن فرط دريقي كان هناك نقص في التوتر hypotonia واعتلال قطني شريطي بنسبة أعلى مما يوجد عند مرضى فرط الدرقية ذوي مستويات الكلس المصلي الأدنى. وأورام الدرقية مجسومة لدى حوالي ٤٠% من مرضى نوبات الكلس الدموي، واحتمال السرطان الدريقي أكبر ١٠٣، ١٠٤، ٢٠٥. كما أن احتمال وجود مرض دريقي في العظم أعلى أيضاً. وتشمل المعالجة المبدئية:

١. إماهة المريض بحلول ملحي.
٢. إدرار البول بقوة بواسطة الفيروسيميد لزيادة تفريغ الكلس في البول.
٣. تحديد سبب فرط الكلس الدموي.
٤. تصحيح انعدام توازن الإلكتروليتات.
٥. تجنب التثبيت.

ومن المهم اجراء فحص بدني جيد يشمل البحث عن اعتلال قطني شريطي وغدة دريقية مجسومة. وإذا كان مستوى الفوسفاتيز القلوي مرتفعاً، يجب الحصول على صور شعاعية لليدين؛ فإذا وجد ارتشاف تحت السمحاق، كان لدى المريض فرط دريقي وكان بحاجة الى استئصال دريقي عاجل. ويرجح تشخيص السرطان اذا كانت صور اليدين الشعاعية عادية. وقد تظهر صورة الصدر الشعاعية ورماً رئوياً أولاً. كما يمكن أن تظهر صور البطن الشعاعية تحصيماً أو كلاًساً كلويين مما يوحي بفرط دريقي، أو تظهر كتلة كلوية موحية بسرطان الكلية. وقد يتأكد التشخيص باجراء تحليل للبول، وصورة حوض وريدية IVP، أو تصوير محوري طبقي.

المعالجة الطبية لفرط الكالسيوم المرتبط بالخباثة

MEDICAL MANAGEMENT OF MALIGNANCY ASSOCIATED

HYPERCALCEMIA (MAH)

من الممكن عادة معالجة المصابين بفرط الكلس الدموي الطفيف بزيادة مدخول السوائل. ويعالج بعض الأطباء مرضى فرط الدرقية الأولي بالمدر الفيروسيميد لزيادة خسارة الكلس البولية، وبالفوسفات لخفض مستوى الكلس المصلي، وبالأستروجين عند

النساء لمنع تخلخل العظم بالاقبال من تأثير هورمون الدرقية على العظم^{١٧٣،٤٠}. وقد ينتج عن هذا العلاج انخفاض مستوى الكلس المصلي، ولكن افراز هورمون الدرقية يزداد عند مرضى فرط الدرقية الأولي. أما مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة، فإن الكلس المصلي ينخفض عادة اذا استجاب الورم للاستئصال الجراحي أو المعالجة بالأشعة أو الأدوية الكيميائية.

وبعض مرضى فرط الكلس الدموي جفيفون قليلاً بسبب الغثيان والقيء والبوال الكبير. ويوصى باماهتهم بمحلول الملح الفسيولوجي (لترالى ٣ لترات كل ٣ ساعات)^{١١٤}. ويفضل محلول الملح على ديكستروز ٥% لأن الصوديوم يحفز تفرغ الكلس^{٢٤٢}. ويجب أن تكون الاماهة أكبر وأسرع لمرضى نوبات فرط الكلس الدموي (كالسيوم < ١٤ر٥ مغم/١٠٠ مل). وحالما تعود الكليتان للعمل، يجب إعطاء المدر الفيروسيمايد (لازيكس ٤٠ - ٨٠ مغم كل ساعة الى ساعتين). كما يمكن إعطاء ماء بعد نزاع اليود منه عن طريق الفم أو بواسطة انبوب أنفي معدي. وغالباً ما ينخفض مستوى الكلس المصلي بمقدار ٣-٤ مغم / ٢٠٠ مل بعد ساعات معدودة من بدء هذا العلاج. وقد يتم تفرغ أكثر من غم واحد من الكلس في البول خلال ٢٤ ساعة^{١١٤}. ولكن هذا التأثير يستمر في أثناء التسريب فقط. ويجب مراقبة مستويات الكالسيوم والإلكتروليتات إضافة إلى وزن المريض، وفحص المغنيزيوم، والضغط التناضحي (الأسموزي) البلازمي لتجنب زيادة الاماهة أو قتلها، وقصور الصوديوم أو فرطه، وقصور البوتاسيوم أو المغنيزيوم. ويجب عدم استعمال مدرات الشيازيد مطلقاً في معالجة مرضى فرط الكلس الدموي لأن هذه المدرات تقلل تفرغ الكلس.

وبالاعتماد على سبب فرط الكلس الدموي ومستوى الفوسفات المصلي تقلل الفوسفات غير العضوية (١٥٠٠ مغم في الوريد خلال ٦ - ٨ ساعات) الكلس المصلي بسرعة، بمقدار عدة مغم / ١٠٠ مل عند انتهاء التسريب، وذلك باحداث ترسب الكلس في العظم بصورة رئيسة^{١١٤}. ولكن اعطاء الفوسفات غير العضوي لا يخلو من المضاعفات الخطيرة، لأنه ينتج مستويات تفرغ كلس أدنى، ويزيد ترسب الكلس في مواقع غير عظمية مثل القلب، والرئتين، والكليتين^{٣٧٤}. وقد ذكرت الوفاة نتيجة تكلس الأنسجة الواسع بعد اعطاء الفوسفات في الوريد لمرضى فرط الكلس الدموي^{٢٠}.

والمعالجة بالفوسفات عن طريق الفم على شكل حبوب K-Phos Neutral بأربع جرعات يومية مجموعها ١٥٠٠ مغم فوسفور عنصري، أو بجرعات تكفي لرفع مستوى الفوسفات المصلي الى أعلى الحدود العادية أو أكثر بقليل (٤٥ - ٥٥ مغم / ١٠٠ مل)، تساعد أحياناً، في معالجة مرضى فرط الكلس الطفيل أو المتوسط، الذين لا تسمح حالتهم الصحية بالاستئصال الدريقي، أو الذين يرفضون المعالجة الجراحية^{٦٢}. وهذه المعالجة مفيدة خصوصاً في معالجة مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخباثة الذين لديهم قصور فوسفات دموي، لأن بالامكان أخذ الحبوب عن طريق الفم في منازلهم. وتحتاج المعالجة بالفوسفات عن طريق الفم الى عدة أيام قبل أن يتحقق أقصى تأثير له. وتشمل المضاعفات اضطرابات هضمية وتدهوراً في المهام الكلوية^{٣٧٥،٦٢،٢٠}. والحقن الاحتباسية retention enemas باستعمال Fleet Phospho-soda فعالة أيضاً، ومع ذلك يجب قياس المهام الكلوية باستمرار (قياس تصفية الكرياتينين).

والميثراميسين mithramycin (٢٥ مغم / كغم من وزن الجسم، في الوريد) مفيد اذا لم يستجب فرط الكلس الدموي الى الاماهة وإدرار البول، خصوصاً عند مرضى الأورام الخبيثة أو فرط الدرقية وفرط الكلس الدموي الشديد. ويحبط الميثراميسين ارتشاف العظم مباشرة ويقلل مستويات الكلس في المصل والبول^{٣٩٣،١٤٥}. وبالرغم من أن التأثيرات السمية له ليست شائعة إذا أعطيت جرعة أو جرعتان منه فقط، فإن التأثيرات الجانبية تشمل: قلة الصفيحات thrombocytopenia، ونخراً خلوياً في الكبد، ونزفاً، وأزوتيميا، وقصور كلس دموي، وزللاً في البول. وقد يحدث قصور الكلس الدموي خلال ٤٨ ساعة ويستمر أحياناً لعجلة أيام^{١٤٥}.

وتقلل الكورتيكوستيرويدات الكظرية مستوى الكلس المصلي بخفض امتصاص الكلس عند مرضى انسمام فيتاميني د وأ، وفرط الدرقية، والغناوية. وتحدث الستيرويدات تأثير إدرار كلسي طفيفاً لدى كل المرضى، وهي تحبط النشاط الورمي، خصوصاً عند مرضى الورم النقوي myeloma، والليمفوما، وسرطان الثدي^{٣٦٠،١٢٥}. ومن الواضح أن اعطاء الستيرويدات هو العلاج الأمثل لفرط الكلس الدموي وقصور القشرة الكظرية (مرض أديسون)؛ وأيضاً لمعالجة مرضى انسمام فيتامين د والغناوية. وتحدث جرعات كبيرة (٢٠٠ مغم هيدروكورتيزون يومياً) انخفاضاً في الكلس المصلي الى

المستويات العادية عند حوالي ٥٠% من مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثاء^{٢٠}. ولكن الكلس المصلي عند مرضى فرط الدرقية ينخفض الى المستوى العادي عند أقل من ٥% من المرضى استجابة الى المعالجة بالكورتيكوستيرويدات^{٢٠،١٢٨}.

و يقلل زرق الكالسيوم (٥-٥ وحدات MRC / كغم من وزن الجسم / ساعة) مستويات الكلس المصلية خلال ساعات، بإحباط ارتشاف العظم وزيادة تصفية الكلس البولية معاً^{١٢٥}. ويجب اعطاء الكالسيوم عادة كل ٣-٨ ساعات لتجنب الانفلات (وكالسيوم السالمون أقوى وذو فترة عمل أطول من أي من كالسيومين الإنسان والخنزير). وللكالسيوم تأثيرات جانبية أقل من كل من الفوسفات أو الميثاميسين، ولكنه أقل فعالية من هذين الدواءين في خفض الكلس المصلي الى المستويات العادية. ويمكن استعمال الكالسيوم عند المصابين بخلل في المهام الكلوية والقلبية الرئوية^{٢٢٥}.

إن ثنائي كلورميثيلين ثنائي الفوسفونات (clodronate) dichloromethylene diphosphonate مركب جديد فعال في إحباط ارتشاف العظم غير المنبه الذي يحفز بهورمون الدريقي. كما يحبط أيضاً ارتشاف العظم الذي تحفزه الأورام في نظام مستتب من أنسجة الجرازين^{١٧٤،٢٢٣،٣٥٥}. ويحبط الكلورونات ارتشاف العظم من عظام مرض باجيت وغيره عند الإنسان^{٢٩٦}، ويبدو أنه مفيد في معالجة فرط الكلس الدموي والبولي عند المصابين بمرض عظمي نقيلي*. وعندما أعطى الكلورونات في الوريد (٣٠٠ مغم في ٣ مل محلول ملحي معقم أو ١٢٠٠ مغم مرتين باليوم) الى مرضى فرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثاء، انخفضت مستويات الكلس المصلية حوالي ١٠% خلال بضعة أيام، وكان هناك تحسن في توازن الكلس. وعند إيقاف الكلورونات ارتفعت مستويات الكلس المصلية ثانية الى مستوياتها قبل العلاج خلال بضعة أيام^{٢٢٤}. وبالرغم من ضعف امتصاص ثنائي الفوسفونات من القناة الهضمية، فهناك تقارير على أنها فعالة عن طريق الفم في معالجة فرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثاء. وليست هذه هي الحالة دائماً للأسف، فثنائي الفوسفونات فعال أكثر عندما يعطى في الوريد^{٢٢٤،٣٨٧}. ولم تكن هناك مضاعفات في هذه الدراسات^{٢٢٤،٣٨٧}.

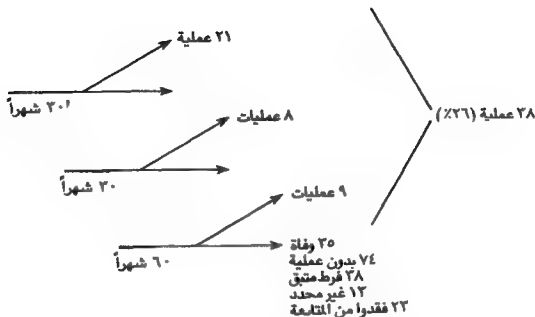
* انظر المراجع ٨١، ١٤٨، ٢٦٣، ٢٢٢، ٢٢٤.

وبالرغم من فعالية هذه العوامل في بعض مرضى فرط الكلس الدموي، فمن الممكن أن يفشل مرضى آخرون، وبخاصة المصابون بالخبثاء، في الاستجابة لأي من هذه الأدوية. وتتحقق حالة سوي الكلس الدموية عند معظم المصابين بفرط الكلس الدموي المرتبط بالخبثاء؛ ومع ذلك لديهم تكون prognosis سيء بسبب مرضهم الضمني، ومعظمهم يموتون خلال ٦ أشهر^{٢٢٤}. ولدى معالجة مريض نوبة فرط الكلس الدموية عموماً، تستعمل الاجراءات البسيطة أولاً، مثل الاماهة وإدرار البول، ويستعمل بعد ذلك إما الميشراميسين، والكالسيتونين، أو الديفوسفونات. وقد يكون ضرورياً استعمال الدياليسيس (صفاقي أو دموي) في بعض الأحيان، ويفيد مرضى الأرتيميا بالذات؛ ومع هذا يتدر أن تستدعي الحاجة اليه^{١٢٥}.

فرط الدرقية بدون أعراض مع فرط كلس دموي طفيف

ASYMPTOMATIC HYPERPARATHYROIDISM WITH MINIMAL HYPERCALCEMIA

يشخص في هذه الأيام مرضى عديدون لديهم فرط دريقي أولي دون أعراض مع فرط كلس دموي طفيف أو متقطع. فهل يحتاج هؤلاء المرضى الى معالجة جراحية؟ وهل يستفيدون من الاستئصال الدرقي؟ ففي مايو كلينيك تابع بيرنيل، وشولز، Purnell, scholz، وزملاؤهم^{٣٧٧، ٣٤٢، ٣٤١} ١٧٤ مصاباً بفرط دريقي طفيف لمدة ١٠ أعوام. وكان مستوى الكلس المصلي لدى جميع هؤلاء المرضى أقل من ١١ مغم/دل في البداية (مع خطورة نوبة فرط كلس دموي ضئيلة)، وكان مستوى الهورمون الدرقي مرتفعاً (مؤكداً تشخيص فرط دريقي أولي)، ولم يكن هناك مرض عظمي واضح أو مرض كلوي ذو نشاط استقلابي، وكانوا جميعاً مستعدين للمتابعة. وبعد ١٠ سنوات من بداية هذا البحث، حدثت لدى ٣٨ من هؤلاء المرضى (٢٦%)، بعض المضاعفات التي استلحت الجراحة أو اهتمام الطبيب، مما أدى الى معالجتهم بالاستئصال الدرقي. وقد توفي ٣٥ مريضاً (٥٠% من مضاعفات وعائية و ٢٠% من فرط ضغط الدم)^{٣٧٧، ٣٤٢، ٣٤١}، ولم تخبر أية جراحة لـ ٧٤ مريضاً، وكان هناك مرض مستمر لدى ٣٨ مريضاً، ومرض متوسط وفرط دريقي مشكوك بأمره لدى ١٣ مريضاً، وانقطع ٣٨ مريضاً أو امتنعوا عن فحوصات المتابعة. ويمكن تفسير المعلومات في هذه الدراسة بعدة طرق. أولاً، أجريت الجراحة لـ ٣٨ (٢٦%) من أصل ١٧٤ مريضاً خلال فترة ١٠ سنوات لأن بعض مضاعفات المرض حدثت لهم. ومن



الشكل ٧ - ٤

التاريخ المرضي الطبيعي لمرضى فرط الدرقية الأولي الطفيف. فقد احتاج ٣٨ من مجموع ٧٦ مريضاً بفرط الدرقية المثبت ومتوافرين للمتابعة، إلى استئصال درقي. يتصرف من (Scholtz, D.A., and Purnell D.C.: Mayo Clin.Proc. 56:473,1961)

بين ٧٦ مريضاً بقوا على قيد الحياة ومتوافرين للدراسة بعد ١٠ سنوات، حدث لدى ٣٨ منهم (٥٠٪) بعض المضاعفات من هذا الاضطراب (الشكل ٧ - ٤). وبما أن فرط ضغط الدم شائع أكثر عند مرضى فرط الدرقية وأن بعض المرضى يصبحون أسوأ ضغط الدم بعد المعالجة الناجحة بالاستئصال الدرقي، كان احتمال تجنب بعض الوفيات بين هؤلاء المرضى ممكناً لو عولجوا جراحياً بنجاح ٣٧٠، ٣٧٧.

وتساءل كابلان Kaplan وزملاؤه^{٢٢٩} عما إذا كان بإمكان مرضى فرط الدرقية دون أعراض، أن يستفيدوا استقلابياً من الاستئصال الدرقي. فقد قارنوا التأثيرات الاستقلابية لفرط الدرقية عند ستة أشخاص دون أعراض، مع سبعة مرضى بفرط درقي عرضي، قبل الاستئصال الدرقي وبعده. فقبل الاستئصال الدرقي، كان لدى أربعة من المرضى الستة المصابين بفرط درقي أولي دون أعراض، فرط اليوريسيما وانخفاض في كثافة العظم كما أظهرها امتصاص فوتون يود ١٢٥، بالرغم من وجود فحوصات شعاعية عادية للعظم، وكانت مستويات الفوسفاتيز القلوي، عند جميع المرضى الستة، عادية في

الدم . وكان هناك انخفاض داخلي المنشأ في تصفية الكرياتينين (أقل من ٦٥ مل / دقيقة) عند اثنين من هؤلاء المرضى الستة . وعاد، بعد الاستئصال الدريقي، الكلس المصلي، وأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، والهورمون الدريقي الى المستويات العادية، عند خمسة من المرضى الستة دون أعراض . وبعد عام، ازدادت كثافة العظم قليلا لدى جميع المرضى دون أعراض، وانخفض الكلس البولي عند الجميع وأصبح عادياً عند خمسة منهم، وتحسنت المهام الكلوية عند ثلاثة من المرضى الستة . وانتهى المؤلفون الى أن مرضى فرط الدريقية دون أعراض حصلوا على فائدة استقلابية مثلما حصل عليها مرضى فرط الدريقية العرضي . ويجب أن تشمل المعلومات الأخرى، التي تؤيد الاستئصال الدريقي لمرضى فرط الدريقية دون أعراض، الحقيقة بأن النساء بعد سن الياس هن فئة المواطنين الأكثر تعرضاً لفرط الدريقية . وهن أيضاً فئة المواطنين الأكثر تعرضاً لحدوث تخلخل العظم osteoporosis . وبما أن فرط الدريقية الأولي سواء أكان بأعراض أم دون أعراض، يؤدي في الغالب الى فرط الكلس البولي، فإن هذا المرض يسهم في خسارة العظم، وبذلك يهيئ هؤلاء السيدات لأن يتعرضن لنسبة عالية من الكسور . وحيث أن تفريغ الكلس البولي ينخفض بعد الاستئصال الدريقي، يبدو أن المعالجة الجراحية مستدعاة لهؤلاء المريضات حتى اذا كن دون أعراض^{١٩٢، ٢٧٠} . وأظهرت دراسات أخرى من قبل كوجان Cogan وزملائه^{١١٨} أن المهام الفسيولوجية وأنماط تخطيط الدماغ، تحسنت عند بعض مرضى كل من فرط الدريقية الأولي والثانوي، بعد الاستئصال الدريقي الناجح، وشعر بعض المرضى المتمتعين بصحة جيدة قبل الاستئصال الدريقي بتحسن أكبر بعد الاستئصال الدريقي الناجح^{١٨} .

وهناك سببان آخران يوجبان معالجة مرضى فرط الدريقية دون أعراض بالاستئصال الدريقي، اذا لم يكن هناك دواع تمنع هذه العملية، واذا توفر جراح متمرس . فالاستئصال الدريقي يزيل مشكلة فرط الكلس الدموي التي يمكن أن تحدث اذا تعرض المريض للقيء وأصبح جفيفاً لأي سبب آخر . كما تبين أن الاستئصال الدريقي ذو جدوى اقتصادية^{٢٠٢} . ولا يمكن عكس بعض المضاعفات المرتبطة بفرط الدريقية حالما تتأسس . فمثلاً، توفي ٣٦% من مرضى فرط الدريقية المعالجين في مستشفى جون هوبكنز خلال ١١ سنة بعد الاستئصال الدريقي الناجح^{٣٥٣} . وكان لدى العديد من هؤلاء المرضى خلل في المهام الكلوية، وفرط ضغط الدم، أو التهاب العظم الليفي التكتيس قبل الجراحة . ولقد توفي هؤلاء المرضى بسبب هبوط كلوي متزايد ومرض قلبي وعائي نتيجة فرط ضغط الدم .

ويحدث فرط ضغط الدم أكثر عند مرضى فرط الدرقية، ويمكن شفاؤه بعد الاستئصال الدرقي^{١٩٧، ٢٠٢}. وكما ذكر هيث Health وزملاؤه^{١٩٧} أن فرط ضغط الدم، إذا عد نتيجة ممكنة لفرط الدرقية، فيمكن أن يقال بصدق إن قلة من المرضى معضون من التأثيرات المحتملة والمؤذية لهذا الاضطراب. لذلك يبدو أن الاستئصال الدرقي يستدعى لمعالجة مرضى فرط الدرقية العرضي وبدون أعراض، إلا إذا كان هناك ما يمنع ذلك. فوجود فرط ضغط الدم، وانخفاض طفيف في تصفية الكرياتينين، وزيادة في إفراز الكلس البولي، ونقصان في كثافة العظم، أو وجود أعراض سريرية، هي دواع للجراحة، إلا أن الحاجة للمعالجة الجراحية ليست مستعجلة لدى مرضى فرط الدرقية الطفيف أو دون أعراض، لذلك يجب أن يكون التشخيص مؤكداً.

فرط الدرقية سوي الكلس الدموي

NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

إن أكثر مريض يشبه بوجود فرط دريقي سوي الكلس الدموي عنده هو المصاب بتحصى كلوي عرضي وفرط كلس بولي. وربما تحدث عند جميع هؤلاء المرضى الحالات الآتية : قصور الألبومين في الدم، والتهاب البنكرياس، وهبوط كلوي، وزيادة مدخول الفوسفات، وعوز فيتامين د، وقصور المغنيزيوم في الدم، أو خطأ مخبري في فحص عينة الدم.

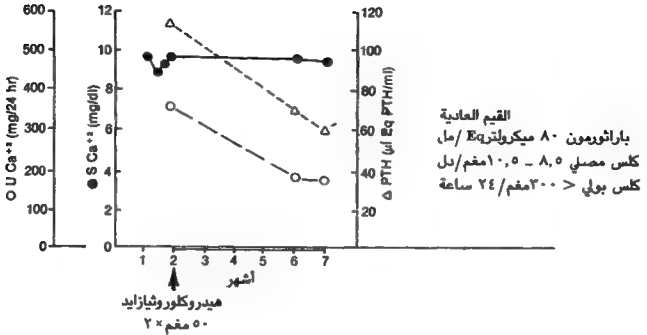
ويجب الحصول على ثلاثة مستويات للكلس المصلي عند مريض تشبه أصابته بفرط الدرقية الأولي لأن فرط الكلس الدموي يمكن أن يكون متقطعاً^{٢٢٠}. ويجب الحصول على مستوى الألبومين المصلي أيضاً لأن مستوى الكلس المصلي الذي يسجله المختبر هو الكلس الكلي، أي الكلس مربوط بالبروتين. فإذا كان الألبومين لدى المريض أو المريضة منخفضاً، فمن الممكن أن يكون الكلس المؤين مرتفعاً عنده أو عندها، بالرغم من أن الكلس الكلي لديه أولديها عادي. والكلس المؤين هو الكلس الفعال بيولوجياً ويجب قياسه إذا أمكن. وينخفض مستوى الكلس المصلي أيضاً عند المصابين بالتهاب البنكرياس (راجع النقاش حول التهاب البنكرياس)، مما يجعل تقييم مستوى الكلس، بعد شفاء التهاب البنكرياس، ضرورياً عند هؤلاء المرضى. ومستويات الكلس المصلية منخفضة أيضاً لدى مرضى الهبوط الكلوي، والمرضى الذين يتناولون كميات كبيرة من الفوسفات،

ومرضى عوز فيتامين د أو قصور المغنيزيوم في الدم ^{٨٣، ١٠٦، ٢٦٧، ٢٨٧}. وهناك سبب آخر لانخفاض الكلس المصلي وهو الخطأ المخبري أو السريري.

ويمكن تشخيص معظم الحالات التي تسبب فرطاً دريقياً سوي الكلس الدموي بتقييم حالة المريض السريرية وعلاماته الجسدية إضافة الى قياس مستويات الألبومين المصلي، واليورينا نيتروجين في الدم BUN، والكرياتينين، والأميليز، وفيتامين د، والمغنيزيوم. فإذا كانت جميع هذه الفحوصات عادية— مثلاً، عند مريض بتحصي الكلوة— يجب عندئذ قياس مستوى الكلس البولي في عينة ٢٤ ساعة. وإذا وجد لدى المريض فرط كلس بولي (كلس بولي أكثر من ٢٥٠ مغم/ ٢٤ ساعة للسيدات أو ٣٠٠ مغم/ ٢٤ ساعة للرجال)، عندها يجب التفكير باحدى ثلاث حالات: فرط كلس بولي امتصاصي، وفرط كلس بولي كلوي، أو فرط دريقي سوي الكلس الدموي. ويجب الحصول على مستوى الهورمون الدريقي في المصل. ويكون مستوى الهورمون الدريقي، عند مريض بفرط الكلس الامتصاصي، عبطاً بسبب زيادة امتصاص الكلس من القناة الهضمية الناتج عن حساسية شاذة لفيتامين د، وهي حالة شبيهة لما يحدث عند مرضى الفرواوية ^{٣٠٢}. ومستوى الهورمون الدريقي، عند مريض فرط الكلس الكلوي، مرتفع قليلاً لأن الغدد الدريقية تعوض خسارة الكلس في البول ^{١٠٧، ١١٠}. ف لدى مرضى فرط الكلس البولي الكلوي مستويات مرتفعة من هورمون الدريقية، ويمكن تمييزهم من مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي بمعالجتهم بمدر الشايزايد، حيث يصحح مدر الشايزايد فقدان الكلس المرتفع في البول عند مرضى فرط الكلس البولي الكلوي مما يؤدي الى انخفاض الكلس البولي الى المستوى العادي، وارتفاع مستوى الكلس المصلي قليلاً ضمن المدى العادي، وانخفاض مستوى الهورمون الدريقي (الشكل ٧— ٥). وعند معالجة مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي بالثايزايد، يبقى مستوى الهورمون الدريقي ومستوى الكلس البولي مرتفعين كما يرتفع مستوى الكلس المصلي.

واختبار الحرمان من الفوسفات phosphate deprivation test مفيد أيضاً في تفريق مرضى فرط الدريقية سوي الكلس الدموي عن أولئك المصابين بفرط الكلس البولي الناعم. ويشتمل هذا الفحص على:

١. إعطاء غذاء بسعرات وكلس عاديين وفوسفات محدودة بأقل من ٣٥٠ مغم لمدة ثلاثة



الشكل ٧ - ٥

القيم المخبرية لرجل عمره ٦٤ عاماً بعد استخراج حصاة من الحالبين الأيمن والأيسر بسبب تحصن كلوي وفرط كالس بولي (القيم المخبرية: كالس ١٠,٢ مغم / دل؛ فوسفات ٢,٥ مغم / دل؛ كلوريد ١٠,٦ mEq / لتر؛ هورمون الدرقية ١١١ ميكرو لتر Eq / مل؛ البومين ٤١ غم / دل). لاحظ انخفاض الكلس البولي (الدوائر الفارغة) استجابة الى هيدروكلوروثيازيد، والنقصان التالي في مستويات هورمون الدرقية المصلي (المثلثات). أما مستويات الكلس المصلي (الدوائر المفلقة) فبقيت عادية. وكان لدى المريض فرط كالس بولي كلوي.

أيام.

٢. إعطاء هلامة ألومنيوم هيدروكسدايد، ٦٠ مل أربع مرات يومياً.

٣. قياس تركيز الكلس، والفوسفور، والبروتينات المصلية لمدة أربعة أيام.

ويعاني من فرط الدرقية المرضى الذين يرتفع الكلس المصلي عندهم الى ما فوق العادي، أو الذين لديهم فرط كالسي بولي مستمر بحرمانهم من الفوسفات^{٣١٨}.

فرط الدرقية والحمل

HYPERPARATHYROIDISM AND PREGNANCY

إن فرط الدرقية ليس شائعاً في أثناء الحمل، ولكن تشخيصه ومعالجته مهمان لأنه

مصحوب بمضاعفات (إملاص stillbirth، وإجهاض تلقائي وقصور كلس دموي وليدي، وقصور مغنيزيوم دموي وليدي، وتكرز tetany) لدى ما يصل الى ٨٠% من الحالات ٣٧١.

و يعتقد أن آلية التكرز الوليدي تنتج عن عبور الكلس والهورمون الدرقي المشيمة واحباطهما غدد الجنين الدرقيّة. كما يمكن أن تنتج عن قصور المغنيزيوم الدموي أيضاً ٣٠٢. وعموماً، يجب معالجة جميع الحوامل المصابات بفرط الدرقيّة بالاستئصال الدرقي في أثناء الاثلوث الثاني من الحمل. وقد اقترح لوي Lowe وزملاؤه ٢٠٩، مع ذلك، بأن العديد من السيدات المصابات بفرط الدرقيّة الأولي يضعن بلا مضاعفات، وبدون اكتشاف فرط الدرقيّة الأولي عندهن، لأن المشكلات المتعلقة بفرط الدرقيّة في أثناء الحمل نادرة رغم كثرة فرط الدرقيّة الأولي. وإذا كان لدى السيدة الحامل فرط دريقي دون أعراض (كلس مصلي فوق الحد الأعلى العادي بأقل من ١ مغم / دل)، وكان مستوى الفوسفاتيز القلوي والمهام الكلوية عادية، يمكن متابعتها باطمئنان بمراقبة الكلس، والهورمون الدرقي، والفوسفاتيز القلوي طيلة فترة الحمل. إلا أنه يجب أن يكون اختصاصيا الأطفال والتوليد مدركين لاحتمال حدوث التكرز الوليدي ٢٦٩.

فرط الدرقيّة عند الأطفال وفرط الدرقيّة الوليدي

HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN AND NEONATAL HYPERPARATHYROIDISM

إن فرط الدرقيّة نادر عند الأطفال دون سن ١٦ عاماً؛ وقد تم وصف ٦٠ حالة فقط حتى ١٩٧٥ ٢٨٠. وفرط الدرقيّة الوليدي حالة جراحية طارئة تحتاج الى استئصال دريقي في الحال ٤٢٣. وغالباً يكون لدى هؤلاء الرضع فقدان الشهية، واسهال أو امساك، وفطور، وضعف المنعكسات، وفشل في النمو ٢٨٠، ١٧٩. وتبدأ الظواهر السريرية عادة بعد الولادة بعدة أيام أو أسابيع ٤٢٣، ٢٨٠، ١٧٩.

وبالرغم من أن معظم الرضع المصابين بهذه المتلازمة لديهم مستويات كلس مصلية أعلى من ١٥ مغم / دل، فإن لدى بعضهم فرط كلس متقطعاً في البداية ٤٢٣. وذلك يستدعي إجراء عدة مستويات للكلس المصلي. وقد ذكرت التقارير أن فرط الدرقيّة الوليدي يورث كخلة جسمية سائدة ٤٠٠. وغالباً يكون لدى والدي الأطفال فرط كلس دموي نتيجة فرط الكلس الدموي وقصور الكلس البولي العائلي الحميد ٢٨٥. و يوجد لدى

الأطفال المولودين لأمهات مفرطات دريقياً فرط كلس دموي وفرط دريقي مؤقت أحياناً، وهي حالة محدودة ذاتياً، في حين أن مرض فرط الدريقية الوليدي كثيراً ما يكون مميئاً .

والمعالجة الجراحية للرضع المصابين بفرط الدريقية الوليدي هي استئصال الدريقية شبه الكامل أو الكامل، مع زرع ٥ - ١٥ قطعة من غدة دريقية مؤكدة هستولوجياً في جيوب عضلية فردية في الذراع. والغدد الدريقية متضخمة كما تشاهد في أثناء الجراحة. وغالباً ما يصعب على اختصاصي الباثولوجي تفريق الغدد الدريقية العادية من المنتسجة خلويًا عند الأطفال، لأن غدهم الدريقية العادية تقتصر الى الخلايا الدهنية.

ويرجح أن يكون لدى الأطفال المصابين بفرط الدريقية الأولي، أص م MEN وفرط الدريقية العائلي أكثر من البالغين. ومع ذلك ينذر حدوث فرط الدريقية قبل سن العاشرة، حتى عند مرضى فرط الدريقية العائلي أو أص م MEN نوع ١. وبالمقارنة يوجد لدى كل مريض فرط الكلوس الدموي وقصور الكلوس البولي العائلي الحميد تقريباً، فرط كلوس دموي قبل سن العاشرة. إلا أن المرضى الآخرين لا يحتاجون الى استئصال دريقي ولا يستفيدون من هذه العملية أيضاً كما يبدو، لأن فرط الكلوس الدموي يرجع بسرعة حتى بعد استئصال الدريقية دون الكامل.

معالجة فرط الدريقية TREATMENT OF HYPERPARATHYROIDISM

تحديد موقع الأورام الدريقية Localization of parathyroid tumors

لقد تم وصف عدة طرق لتحديد موقع الأورام الدريقية (الجدول ٧ - ٤)، ولكن حتى وقت متأخر، كان يوصى باختبارات تحديد الأورام الدريقية، خصوصاً الاختبارات الغازية، للأشخاص الذين أجريت لهم عمليات دريقية في السابق. وكان باستطاعة الجراح المتمرس في الماضي، أن يحدد الورم أو الأورام الدريقية في أثناء الجراحة عند حوالي ٩٥% من المرضى، ولكن اختبارات التحديد القديمة لم تكن دقيقة أو حساسة لدرجة تتعين بها معظم الأورام^{١٧}. إلا أن اختبارات تحديد جديدة تشمل التخطيط فوق الصوتي، والتصوير الطبقي المحوري، وتفرسة طرح ثاليوم تيكنيسيوم^{٩٩} م بيرتيكنيتات أصبحت مؤخراً دقيقة بصورة أكبر، وأصبح باستطاعتها أن تعين الأورام الدريقية لدى حوالي ٧٥% - ٨٠% من الحالات*. وبالرغم من أن هذه الفحوصات ليست أساسية بالنسبة

* انظر المراجع ١٠٤، ١٥٧، ١٨٣، ٣٢٠، ٣٩٢، ٤٠٢، ٤٦٢، ٤٦٣.

الجدول ٧ - ٤

اجراءات تحديد موقع الغدد الدرقية

اجراءات غازية	اجراءات غير غازية
تصوير الشرايين	بلعة باريوم barium swallow
تصوير الأوردة مع قسطرة وريدية منتقاة	تصوير المريء السينمائي
تولويدين أزرق toluidine blue	تصوير فوق صوتي
ميثيلين أزرق	تصوير طبقي محوري
	تفريسة نيوكليوتيد مشع (سيلينيوم يود ١٢٣، أو كلوريد ثاليوم ٢٠١ - بيرتيكنيتات تيكيشيم ٩٩ م
	تصوير حراري thermography
	تصوير مغناطيسي رنان magnetic resonance imaging

لمرضى لم يتعرض الى تدخل جراحي على الدرقية أو الدرقية في السابق، فانها تجعل الجراحة أكثر سهولة. وهي تكشف للمعالج السريري والمريض وجود الورم.

ويجب أخذ عدة عوامل بعين الاعتبار عند محاولة تعيين ورم درقي:

١. إن لدى معظم المرضى أربع غدد درقية، بالرغم من إمكان وجود خمس غدد لدى ١٣% الى ١٤% منهم.

٢. يوجد لدى معظم المرضى (حوالي ٨٦%) ورم درقي منفرد، و يوجد لدى ١٥% منهم أورام متعددة (٣%) أو تنسج خلوي (١٢%)^{٩٩}.

٣. حجم الغدة الدرقية العادية أقل من ٣ × ٤ × ٧ مم، ووزنها أقل من ٦٥ مغم، وهكذا فهي أصغر من أن تكتشف بطرق المقاييس المختلفة^{٩٧}.

٤. إن أكبر نسبة من الأخطاء في دراسات تحديد الموقع موجودة في مرض الغدد المتعدد.

٥. هناك عقيدات درقية متزامنة لدى ما يصل الى ٤٠% من مرضى فرط الدرقية^{٤٠١}.

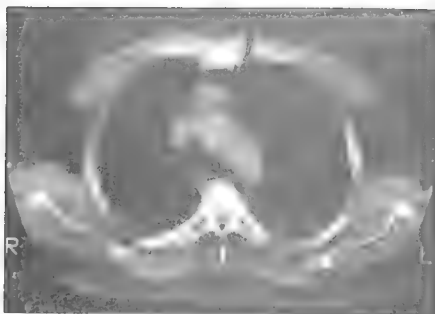
وعند وضع تشخيص فرط الدرقية الأولي، يمكن استعمال التخطيط فوق الصوتي وتفريسة طرح ثاليوم تيكيشيوم ٩٩ م بيرتيكنيتات، أو تصوير طبقي محوري مع التباين. ويعتمد الاختيار بين هذه الاختبارات على توافر هذه الاختبارات في المستشفى المعين، ودرجة التطور والتحديد المكاني للأجهزة المختلفة، وعلى خبرة الأطباء والفنيين الذين يجرون

هذه الدراسات. فالخطيط الصوتي الذي يستعمل مفراس الأجزاء الصغيرة بوقت حقيقي يساوي ١٠ ميليهيرتز، ممتاز في تحديد الأورام الدرقية المحاذية للغدة الدرقية وتلك الموجودة بداخلها، ولكنه ليس ناجحاً في تحديد الأورام في الأماكن المنتبذة في موقع خلف القص أو موقع مرتفع (والدقة الاجالية لهذا الفحص هي حوالي ٧٥٪^{١٠٤}). ويحقق التصوير الصوتي أيضاً في حالات كثيرة في تحديد الأورام الدرقية في موقع بعيد الى الخلف في الرقبة أو في موقع خلف الرغامى^{١٠٤، ٤٠٢}.

والتصوير الطبقي المحوري الذي يستعمل دعامة للكثفين و يوداً للتباين، ممتاز في الكشف عن أورام الدرقية في المنصف *mediastinum* والأورام الكبيرة الموجودة في الأماكن العادية والمنتبذة (الشكل ٧-٦). ومع ذلك فهو ليس بدقة التصوير الصوتي في تعيين أورام الدرقية المحاذية للدرقية أو في داخلها^{١٠٤}. والتصوير الطبقي المحوري مكلف أكثر من التصوير الصوتي أيضاً، ويتعرض المريض الى اشعاع أكبر (حوالي ٤ راد). الا أن أجهزة التصوير الطبقي المحوري متوافرة في المشافي أكثر من أجهزة التصوير الصوتي ذات التحديد العالي.

وتفرسة طرح ثاليوم تيكنيسيوم ٩٩م بيرتيكنيتات طريقة استعملت حديثاً، وتحدد ٧٥٪ من الأورام الدرقية^{٣٢٠، ٤١٦، ٤٦٢}. وتستغل طريقة التفريس هذه الحقيقة بأن قبط الغدة الدرقية للتيكنيسيوم ٩٩م بيرتيكنيتات عادي، بينما تقبض كلتا الغدتين الدرقية العادية والدرقية الشاذة الثاليوم، وبطرح هاتين الصورتين من بعضهما بعضاً، يمكن تعيين الورم الدرقي، وقد تم تعيين حوالي ٩٠٪ من الأورام الدرقية المنفردة بهذه الطريقة^{٣٢٠}.

وقد تم تحديد أورام درقية تبلغ من الصغر ٥ مم (الشكل ٧-٧ أ) قبل الجراحة، بالتصوير الصوتي وبطرح ثاليوم تيكنيسيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، ولكن النتائج أفضل في الأورام الكبيرة (الشكل ٧-٧ ب وج). وتحدث نتائج إيجابية خاطئة *positive results* false في تفريسات ثاليوم تيكنيسيوم ٩٩م بيرتيكنيتات عند المصابين بسرطان درقي متمايز، وسرطان درقي لسبي، وبعض الأورام الدرقية الحميدة. كما تحدث أيضاً نتائج سلبية خاطئة *false negative results* أو يفشل تعيين غدة درقية أو أكثر، خصوصاً عند المصابين بتنسج خلوي أو أورام درقية متعددة. ومن المهم التأكيد على النقطة الأخيرة، وإلا فإن استعمال هذه التفريسات يزيد حالات الفرط الدرقي المتبقي ولا يقللها.



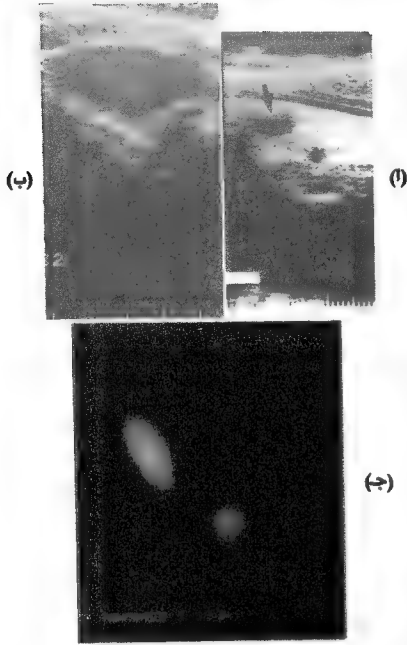
(أ)



(ب)

الشكل ٧ - ٦

١- تصوير طبقي محوري يبين غدوما دريقياً كبيراً (٨ غم) خلف القص عند رجل عمره ٤٨ عاماً يعاني من فرط دريقي متبق وفرط الكلس المصلي عنده يبلغ ١٥ مغم / دل. (باذن من د. البوت ا. موسى).
ب- الورم في أسفل الغدة السعترية.



الشكل ٧ - ٧

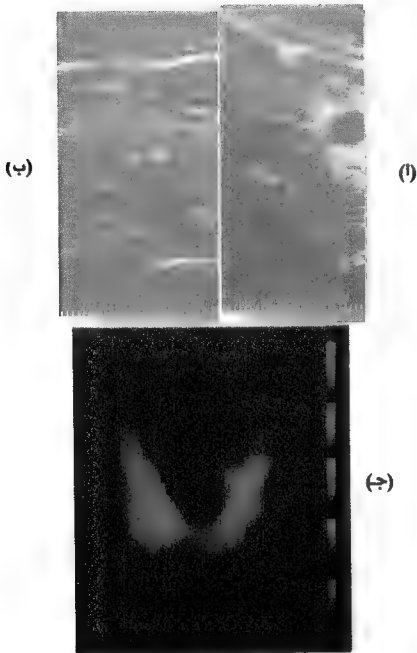
١ - صورة فوق صوتية تبين، كما يشير السهم، غدياً دريقياً علوياً أيسر داخل الدرقية حجمه $5 \times 5 \times 6$ مم، وتبين، كما تشير العلامة البيضاء، الغدة الدرقية السفلية اليسرى العادية وحجمها $2 \times 2 \times 2$ مم، عند رجل مصاب بفريط دريقي أولي عمره ٤٧ عاماً. ب - صورة فوق صوتية تبين غدة دريقية متنسجة سفلية يسرى حجمها $2,8 \times 1,8 \times 1,6$ سم، ج - تقريسة ثاليوم تيكنتيشيوم 99 م بريتكنيتات للمريضة صاحبة الصورة (ج) وعمرها ٥٢ عاماً، تعاني من فريط كلس دموي متقطع وفريط دريقي أولي بعد ثلاث عمليات دريقية سلبية. وتم استئصال القص الدرقي الأيسر وثلاثة غدد دريقية متنسجة. لاحظ الصدى المنخفض hypoechoic في الآفة بالتصوير الصوتي، والدريقية الحمراء والدريقية الزرقاء الضاربة إلى البياض في تقريسة ثاليوم تيكنتيشيوم. [أب] ياذنمن د. جريشن أ. جودينج، [ج] ياذن من د. مايكل د. اكولاتد).

وإنني استعمل الآن التصوير الصوتي وتفرسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتنيكتات بالفعل لجميع مرضى فرط الدرقية المرشحين للجراحة. فإذا تعين الورم الدرقي بكلا الفحصين في المكان نفسه، فانه موجود في ذاك الموقع يقيناً ١٠٠٪. ومع ذلك، يمكن في حالات نادرة، وجود ورم دريقي آخر، صغير عادة، أو تنسج خلوي في الغدد الدرقية. ويتعين موقع الورم الدرقي الدقيق، بواسطة التصوير الصوتي بصورة أفضل من تفرسة الثاليوم تيكنيشيوم، لأن التصوير الصوتي يظهر الورم في بعدين (الشكل ٧-٨ أ و ب)، في حين أن تفرسة الثاليوم تيكنيشيوم تظهره في بعد واحد (الشكل ٧-٨ ج). وإذا لم يتوافر هذان الاجراءان فان التصوير الطبقي المحوري مفيد أيضاً، اذا توافرت الخبرة^{٤٠،٤١،٤٢}. وقد قورن التصويران الطبقي المحوري والصوتي، لدى ٥٠ مريضاً بفرط دريقي أولي، على التوالي، فلم تكن النتائج كبيرة الاختلاف^{٤٢}.

ويمكن التأكد من ورم الدرقية المشتبه به كما يشاهد في التصوير الصوتي والتصوير المحوري الطبقي، بواسطة خزعة رشف إبرة دقيقة (FNA) needle aspiration fine لدراسته الخلوية*. وبسبب الصعوبة التي يقابلها اختصاصيو الفحص الخلوي أحياناً في التفريق بين النسيجين الدرقي والدرقي، فان فحص بعض الخلايا المرتشفة بمقايسة حيوية أو مناعية شعاعية للهورمون الدرقي تؤكد التشخيص^{٢٠٩،١٣٣}.

وبالرغم من أن الوقت اللازم لاجراء العملية أو نسبة نجاحها لم يتأثرا بتحديد موقع الأورام الدرقية قبل الجراحة (٩٦٪ تعينت بالتصوير الصوتي و ٩٧٪ تعينت بدونه)، فانه يبدو أن معرفة مكان الورم مجدية^{٤٣}. ومعظم جراحي الغدد الصماء المتمرسين يكشفون الغدد الدرقية الأربع جميعها في أثناء الجراحة، لمعالجة فرط الدرقية (راجع القسم عن جراحة الغدد الدرقية). وتحديد الموقع مفيد بالذات للجراحين الذين يدعون الى استكشاف جهة واحدة. وبما أنه من الممكن تعيين مكان الورم عند ٧٥٪ من المرضى تقريباً، فان ذلك يجعل توفير الوقت الكبير ممكناً^{٤٢٥،٤١١،٣٦٥}. إن الاستكشاف الجراحي على جانب واحد مقبول، ولكنه مصحوب بنسبة فشل علاجي أعلى قليل، لأن لدى بعض المرضى أحياناً أوراماً متعددة أو تنسجاً خلوياً دريقياً. ويجب إجراء استكشاف للرقبة، اذا كانت واحدة أو أكثر من دراسات التحديد غير الغازية سلبية وكان تشخيص فرط الدرقية مؤكداً، لأن

* انظر المراجع ٨٢، ١٠٠، ١٢٣، ١٨٣، ٢٠٩.



الشكل ٧ - ٨

صورة صوتية ممثلة في مقطع مستعرض (أ) واطلياني sagittal (ب) إضافة الى تعريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات (ج) لمرريض بفرط الدرقية الأولي. لاحظ الكتلة الشفافة للصوت المشار اليها بالسهم خلف الدرقية والى الناحية الانسية من الشريان السباتي، ولاحظ اللون الأحمر بتفريسة ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م. تم تعيين غدوم دريقي علوي أيسر حجمه ١٧ × ١٥ × ١ وثلث غدد دريقية عادية في اثناء العملية الجراحية. (أب) بإذن من د. جريشن أو. جودينج، [ج] بإذن من د. مايكل د. اكرلاند.

الدراسات السلبية الحافظة ليست مستغربة .

وبالنسبة للمرضى الذين أجريت لهم استكشافات دريقية فاشلة في السابق ، أو الذين لديهم فرط دريقي راجع ، والاختبارات غير الغازية سلبية عندهم ، من المفيد إجراء تصوير وعائي رقمي *digital angiography* ، وأخذ عينات وريدية مختارة بعد ذلك ، لقياس الهورمون الدريقي^{١٤٠} . وقد حل التصوير الوعائي الرقمي محل تصوير الشرايين . وتشاهد الأورام الدريقية أحياناً (حوالي ٣٠٪) بالتصوير الوعائي الرقمي ، ولكن السبب الرئيسي لاجرائه هو رصد غمط الأوردة لأخذ عينات وريدية مختارة منها فيما بعد . وتنزع عينات الوريد المختارة لإجراء مقاييسات للهورمون الدريقي الى تعيين موقع جهة الورم أو الأورام وليس لتحديد موقعها بالذات^{١٤١} ، ولكن معرفة ذلك مفيد جداً . ويفيد أخذ عينات الدم الوريدية خصوصاً عندما يوجد أكثر من غدة دريقية شاذة . وعندما تجرى تفريسة ثاليوم تيكنيشيوم^{٩٩م} بيرتيكنيتات ، أو تصوير طبقي محوري ، إضافة الى التصوير الصوتي ، يمكن تعيين مكان الورم أو الأورام بدقة^{١٤٢} .

إن إجراءات التحديد مفيدة لمرضى فرط الدريقية الذين لم تجرب لهم جراحة على الرقبة من قبل ، وهي ضرورة للمرضى الذين تعرضوا لاستكشاف جراحي سابق . فلدى المجموعة الأخيرة ، لا يجعل التندب فقط العملية أكثر صعوبة ، بل إن احتمال وجود الأورام في مواقع متباعدة أكبر .

الاختيار للجراحة *Selection for surgery*

هناك اتفاق عام على أن مرضى فرط الدريقية العرضي وأولئك الذين يزيد مستوى الكلس المصلي عندهم عن ١ مغم / دل فوق الحد الأعلى من المدى العادي ، يحتاجون الى استئصال دريقي ، الا اذا كان هناك ما يمنع المعالجة الجراحية . وان معظم الأعراض أو الحالات المتراكمة ، مثل المنص الكلوي الراجع ، والقرحة الهضمية ، والبول الكثير ، والمرض العظمي ، والظواهر العصبية العضلية ، تتحسن عادة بعد الاستئصال الدريقي^{١٤٣،١٤٨} . ويحدث لدى بعض مرضى فرط الكلس الدموي نوبة فرط كلس دموي اذا أصبحوا جفافين *dehydrated*^{١٤٩} .

وهناك جدل كبير جداً حول حاجة مرضى فرط الدريقية دون أعراض الى الاستئصال الدريقي . وبالتأكيد ، ليس هناك ضرورة ملحة لمعالجة مرضى فرط الدريقية

دون أعراض، الذين يعانون من فرط كلس دموي طفيف أو متقطع، و يبدو أن هؤلاء المرضى يستفيدون من الاستئصال الدريقي*. ويجب التأكيد على أنه بالرغم من ضرورة عدم أخذ الجراحة دون اكتراث، فإن الاستئصال الدريقي عملية تحت الجلد. فمعظم المرضى الذين تجرى لهم الجراحة من جراح متمرس يغادرون المستشفى خلال يومين بعد العملية، ويشفى ٩٥% منهم**.

التحضير للعملية Preparation for surgery

من الواجب تحضير المرضى للاستئصال الدريقي مثلما يحضر المرضى لاستئصال الدرقية أو أي عملية جراحية أخرى. ويجب تقييم الوترين الصوتيين بفحص الحنجرة غير المباشر للمرضى الذين يشكون من بحة في الصوت وجميع المرضى الذين تعرضوا للجراحة في الرقبة من قبل، لمعرفة ما إذا كان الوتران الصوتيان يعملان بشكل عادي أو إذا كان هناك أي مشكلة في الحنجرة. كما يجب تقييم مستويات الكلس والفوسفور والإلكتروليتات والفوسفاتيز القلوي ومكداس الدم hematocrit والحمض البولي واليوريا نيتروجين BUN والكرياتينين في المصل. ويجب تصحيح قصور البوتاسيوم الدموي^{١٠}. ومن المتوقع أن يحدث لدى المرضى الذين لديهم فوسفاتيز قلوي مرتفع والتهاب العظم اليفي المتكيس، قصور كلس دموي بعد الاستئصال الدريقي نتيجة «جوع العظم» «bone hunger»^{١٨٥}. وينزع مستوى الكلس المصلي إلى الهبوط المفاجيء عند هؤلاء المرضى بعد الاستئصال الدريقي. ويجب إمامة جميع المرضى الذين يعانون من الأوزيميا بشكل كاف قبل الاستئصال الدريقي لمنع تدهور المهام الكلوية.

الخطوات الجراحية Surgical technique

ينفذ الجرح كما ينفذ في استئصال الدرقية أو أكبر منه بقليل، ويقع تحت الغضروف الحلقي يستثمر واحد (الباب التاسع). وهناك ميل لعمل جروح الرقبة منخفضة كثيراً في العنق؛ وتنزع هذه الجروح لأن تصبح عريضة عندما تتموقع أمام القص، وهكذا تكون أقل رونقاً من ناحية جمالية. وتقع الغدد الدرقية لدى أكثر من ٨٠% من

* انظر المراجع ١٠٣، ١٠٨، ١٩٢، ٢٠٢، ٢٢٩، ٢٧٠، ٣٢٤، و٣٧٧.

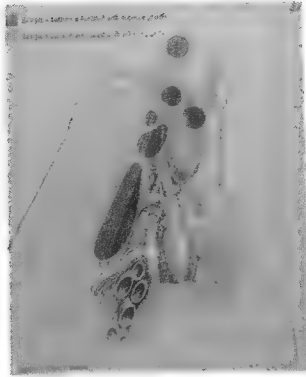
** انظر المراجع ١٠٢، ١٠٣، ١٩٢، ٤٢٢، و٤٢٣.

الحالات على الجهة الجانبية الخلفية من محفظة الغدة الدرقية. وتقع الغدتان السفليتان عادة الى الجهة السفلية من مكان تقاطع عصب الحنجرة الراجع وشریان الدرقية السفلي. وتقع الغدتان الدرقيتان العلويتان الى الناحية الخلفية الاتسية، أكثر من الغدتين الدرقيتين السفليتين (الشكل ٧ - ٩). وعموماً يكون موقع الغدد الدرقيّة متماثلاً على جهتي الرقبة. وهذا يساعد في تعيين موقع الغدة الدرقيّة المختفية. والمواقع المختلفة للغدد الدرقيّة موضحة في الشكل ٧ - ١٠. ولذلك، كثيراً ما توجد الغدة الدرقيّة السفلية المختفية، داخل الغدة السعترية thymus، بينما تقع الغدة العلوية المختفية في مكان خلفي أكثر، وكثيراً ما تكون في المنصف الخلفي posterior mediastinum.



الشكل ٧ - ٩

منظر من الجهة اليمنى لمريض بفرط الغدة الدرقيّة الأولي، يبين موقعاً بعيداً الى الخلف والجهة الاتسية للغدة الدرقيّة العلوية العانية، ويشار اليها بملقاط كيللي. وقد تم ايجاد الغدوم الدرقي في الناحية الأخرى.

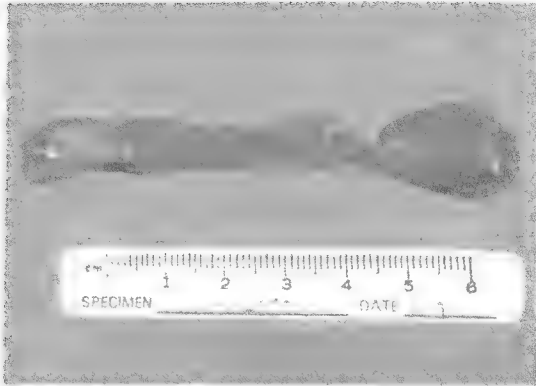


الشكل ٧ - ١٠

يوجد ٨٠٪ - ٨٥٪ من الأورام الدرقية بمحاذاة الدرقية. يبين الرسم المواقع العادية والمنتبذة التي توجد فيها الغدة الدرقية. تشير المناطق الزرقاء إلى مواقع الغدة العلوية المنتبذة. وتشير المناطق الحمراء إلى مواقع الغدة السفلية المنتبذة. فإذا كانت الغدة المختفية علوية، يمكن أن تتموقع في النصف الخلفي. أما إذا كانت الغدة للختفية سفلية فيحتمل أن تتموقع في الغدة السعترية أو في الأنسجة حولها.

وكثيراً ما توجد الأورام الدرقية داخل الغدة السعترية (١٠٪) (الشكل ٧ - ١١)، وداخل الغدة الدرقية (١٪)، وداخل القمء السباتي carotid sheath (١٪)، أو في مكان مرتفع undescended (٥٠٪) بمستوى البصلة السباتية carotid bulb (٣٧٪، ٣٧٨). ويمكن استئصال ٩٨٪ من الغدة الدرقية من خلال جرح الرقبة.

ولون الغدد الدرقية العادية والشاذة مهم جداً لتفريقها عن النسيج الدهني المحاذي. ويوجد لدى المرضى الأكبر سناً والممتلئين، دهن أكثر في كلتا الغدتا الدرقية العادية والمكبوتة، مما يجعل تمييزه عن الدهن المجاور أكثر صعوبة. ولذلك يجب الحرص على إبقاء الجرح خالياً من الدم، والا احتجبت الغدة أو الأورام الدرقية عن الرؤية. ويجب في أثناء الاستكشاف الدريقي، فحص المواقع الأكثر احتمالاً أولاً، ثم تفحص المواقع الأقل



الشكل ٧ - ١١

غُدوم دريقي حجمه $2 \times 1.5 \times 1$ سم استؤصل من رجل عمره ٥١ عاماً مصاب بفقرطريقي متيق. كان موقع الورم داخل الغدة السعترية اليمنى خلف القص.

احتمالاً. وإذا لم تتعين أي غدة دريقية مرضية، يجب تحديد ما إذا كانت الغدة المختفية موجودة داخل الغدة السعترية أو في مكان آخر. ومن الممكن جس العديد من الغدد الدريقية المرضية، قبل رؤيتها، في الاخدود الرغامي المريئي tracheo-esophageal groove خلف الغدة الدرقية. وما أن الشريان الدرقي السفلي يغذي جميع الغدد الدريقية، فإن متابعة فروع هذا الشريان تقود الى الورم الدريقي أحياناً، حتى إذا تركز في مكان متبذ.

ان لدى معظم الأشخاص (حوالي ٨٠٪) أربع غدد دريقية، الا أن الذي ما يصل الى ١٣٪ - ١٥٪ خمس غدد دريقية أو أكثر، ولدى ٥٪ ثلاث غدد دريقية فقط (الجدول ٧ - ٥). وعموماً يجب على الجراح استكشاف جانبي الرقبة. فإذا وجدت غدة شاذة منفردة وثلاث غدد دريقية عادية (كما يحدث عند ٨٥٪ من المرضى) وجب استئصال الورم وفحصه بالمقطع المجمد. والحصول على خزعة من غدة دريقية عادية أمر اختياري. وأوصى

الجدول ٧ - ٥

عدد الغدد الدرقية - ٥٠٢ حالات تشريح مرضي autopsy*

عدد الغدد	عدد المرضى	النسبة
٤	٤٢١	٨٤
أكثر من ٤**	٦٤	١٢
أقل من ٤	١٨	٣

* من :- Akerstrom, G., Malmnäs, J., and Bergström, R.: Surgery, 95:14. 1984

** ان العديد من الغدد الزائفة كانت اثرية أو منقسمة وتراوح عددها بين ٥ و ١١.

وانج Wang^{٣٦٥} وتيبيلين Tibbilin^{٤٢٥} وزملاؤهم باستكشاف جهة واحدة اذا وجدت غدتان دريقتان، عادية ومرضيه، في جانب واحد. ومن الممكن أن يصبح هذا التناول شائعاً بادخال الطرق المحسنة لتحديد الموقع. وعندما توجد غدتان دريقتان كبيرتان وغدتان عاديتان، يجب أخذ خزعة من الغدتين العاديتين لتحديد ما ذا كان لدى المريض تنسج خلوي (بغدد دريقيه متباينة الحجم) ثم تستأصل الغدتان الكبيرتان. وتوضع علامة على الجزأين المتبقيين من الغدتين العاديتين بمشك فضي عند أخذ الخزعتين، على أن تترك الدريقيه الباقيه بتغذيه دمويه جيدة.

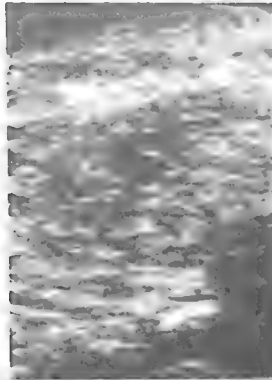
واذا كانت جميع الغدد الدريقيه مرضيه كما هو الحال عند مرضى التنسج الخلوي الأولي أو الثانوي، يجب أخذ خزعة من الغدة الدريقيه الأقرب الى الحجم العادي، والأبعد من عصب الحنجرة الراجع، قبل استئصال الغدد المتنسجه الأخرى. ويجب أن يعادل الجزء الباقي بعد الخزعة ٥٠ مغم (حجم الغدة العادية). (وعندما يتم التأكد أن النسيج دريقي يمكن استئصال الغدد الدريقيه الأخرى). وتؤخذ الخزعة أولاً احترازاً من تلف أو ازالة أوعية الجزء الباقي. واذا حدث ذلك يستأصل هذا الجزء وتؤخذ خزعة من غدة أخرى. بهذا الأسلوب يمكن تجنب حدوث قصور دريقي. ويوصى باستئصال الغدة السعترية لجميع مرضى فرط التنسج الخلوي، لأنه كثيراً ما توجد غدة دريقيه خامسة في السعترية (حوالي ١٥%). وفي تقرير حديث وجد لدى ٢٥% من مرضى التنسج الخلوي الدريقي الثانوي أكثر من أربع غدد دريقيه^{٢٩٤}.

وقد أوصى الفيريد Alverdy^{١٤} وويلز Wells^{٤٤٨، ٤٤٩} وزملاؤهم بالاستئصال

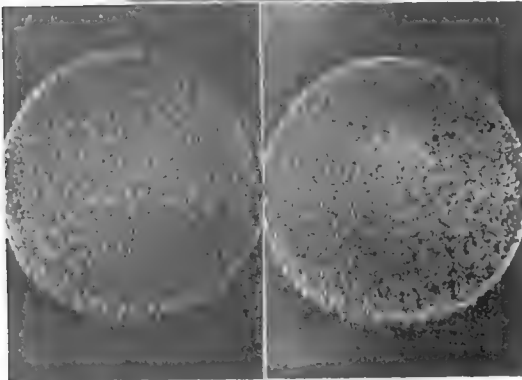
الدريقي الكامل وزرع ١٢ الى ١٥ قطعة، حجم الواحدة منها ١ مم في جيوب عضلية منفردة. ووضع الفيريد وزملاؤه^{١٤} القطع المزروعة في العضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid، ووضعها ويلز وزملاؤه في عضلة ذراعية^{٤٨، ٤٩}. والحكمة من الغرس في الذراع هي أنه في حالة بقاء فرط الكلس الدموي بعد العملية، يجب وجود غدة دريقية أخرى في الرقبة أو المنصف. أما إذا رجع فرط الكلس الدموي بعد العملية فإن بالامكان تعيين منشأ الهورمون الدريقي عادة بالحصول على عينات دم من الوريد الحبيقي basilic vein (الذي ينزح النسيج المغترس) وأخذ عينات من الذراع الآخر في الوقت نفسه. وإذا كان مستوى الهورمون الدريقي في الجهة المغروسة الضعف أو أكثر، يوحي ذلك بفرط عمل النسيج المغترس. ويتم الحكم على عمل الطعم graft الذراعي بمستوى هورمون الدريقية العادي وحالة سوي الكلس الدموي (٢٧٧).

ويمكن استعمال التصوير الصوتي وتغريسة ثاليوم تيكيشيوم^{٩٩} م بيرتيكنيتات في مراقبة نمو النسيج الدريقي المغترس (الشكل ٧-١٢). فإذا عاد حدوث فرط الدريقية، كان بالامكان استئصال بعض النسيج الدريقي المغترس، باستعمال بنج موضعي. وبالرغم من أن الغرس الذاتي للدريقية ناجح، فإن هناك نسبة فشل مبكرة حوالي ٥% ونسبة متأخرة حوالي ٥٦%^{٤٩}. لهذا أقوم عادة باستئصال دريقي دون الكامل، لمرضى التنسج الخلوي الدريقي الأولي والثانوي، تاركاً حوالي ٥٠ مغم من النسيج الدريقي. وإذا رجع فرط الدريقية، يستأصل ما تبقى ويفرس جزء من النسيج الدريقي الشاذ في الذراع. ويحفظ بالتجميد جزء من النسيج الدريقي المتنسج الباقي أيضاً، احترازاً من فشل عمل الدريقية المزروعة بشكل كاف^{٥٦، ٣٧٣}. ويجب التأكد، قبل زرع نسيج دريقي، من أن النسيج المنوي غرسه ليس سرطاناً دريقياً. فإذا كان هناك أي شك حول خبائثته، يحفظ بعض النسيج الدريقي بالتجميد ولا يفرس أي نسيج في البداية.

ولا يظهر استكشاف المواقع التي توجد فيها الأورام الدريقية عادة، أي مرض لدى بعض مرضى فرط الدريقية الأولي. ويجب عندئذ استكشاف المواقع المتنبئة. وفي هذه الحالات، يجب تحرير الغدة السعترية جراحياً، من خلف قبضة القص manubrium sterni واستئصالها، إذا كانت الغدة الدريقية المختفية سفلية. ويمكن تنفيذ ذلك بأمان لأن التغذية الدموية للكتلة تأتي من الأوعية الدرقية العنقية^{١٦٨}. كما يجب



(a)



(b)

(c)

الشكل ٧ - ١٢

١ - صورة صوتية تبين منطقة شفافة للصوت في مكان غرس الدرقية في الذراع الأيسر لمريض بمرض درمفي راجع ب - نفريسة نالوم نيكيشيوم ٩٩ م بيوتكنيات تبين منطقة من القطر المرتفع في مكان غرس الدرقية ج - الذراع الأخرى للمقارنة (١) باذن من د. جريتشس. ا. و. جودينج، [ب، ج] باذن من د. مايكل د. لكرلاند.

استكشاف منطقة خلف المريء أيضاً. وإذا وجدت أقل من غدتين على ناحية واحدة، يجب اجراء استئصال درقي للجهة الخلفية الجانبية من الغدة الدرقية، أو اجراء استئصال جزئي أو فصي للغدة نفسها. وإذا لم يوجد ورم درقي، وتم تعيين أربع غدد درقية عادية، يجب اجراء خزعة للتأكد من طبيعتها وتحديد موقع كل منها بمشبك فصي. ويجب استكشاف جميع المواقع المنتبذة الممكنة (داخل الغدة السعترية، وداخل الغدة السباتي، وخلف المريء، والمنصف الخلفي، وداخل الدرقية، وفي مكان مرتفع). وعموماً، إذا تم تعيين ثلاث غدد درقية في الرقبة، يمكن الوصول الى الورم الدرقي المنوي استئصاله من خلال جرح الرقبة، في حين تقع الغدة الخامسة إذا وجدت أربع غدد درقية في الرقبة، خلف القص، وعند انتهاء الجراحة، يجب أن يقتنع الجراح بأن الورم الدرقي ليس موجوداً في الرقبة، وان ازالته ليست ممكنة من خلال جرح الرقبة. ويجب استكشاف المنصف بشق القص الوسطي، في العملية الأولى، إذا كان مستوى الكلس المصلي ١٣ مغم/دل أو أكثر فقط، والسبب في ذلك أن بعض المرضى يصبحون أسوأ الكلس الدموي بالرغم من الفشل في تعيين أو ازالة أي ورم درقي شاذ. وينتج ذلك عن قطع التغذية الدموية للورم في حالات كثيرة، مما يسبب احتشاءه. ولكن عندما تكون مستويات الكلس المصلية أعلى من ١٣ مغم / دل، لا نستطيع المجازفة بعدم إيجاد الورم الدرقي، لأن هناك خطورة حدوث نوبة فرط كلس دموية.

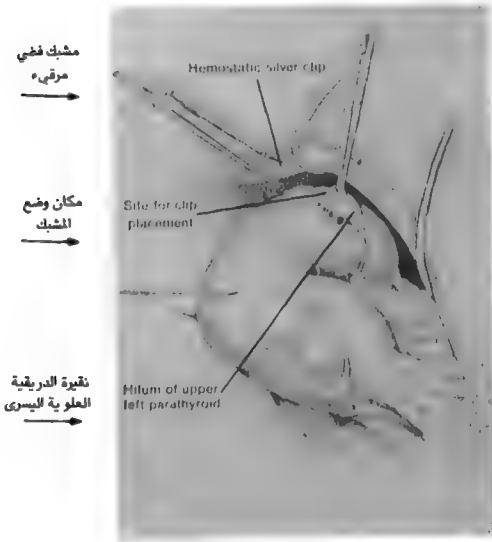
ومن الواجب استئصال العقيدات الدرقية لدى مرضى فرط الدرقية الأولي، لأن لدى حوالي ٥٠% منهم سرطان درقي متميز^{٣٥٨،١٨١}. وهناك أيضاً، نسبة حدوث أعلى لكلا فرط الدرقية وأورام الدرقية عند المرضى الذين تعرضوا لجرعة علاجية متدنية من الأشعة^{٤٢٦،٣٣٩،١٩٤}.

خزعة الغدة الدرقية Parathyroid biopsy

يوصي باجراء خزعة للغدة الدرقية لتحديد ما إذا كانت الغدة الدرقية عادية أو مرضية، وليتم توثيق الآفة الملحوظة على أنها غدة درقية. ويجب اجراء الخزعة إذا أمكن تأمين المحافظة على بقية الغدة الدرقية. (وليس هناك ضرورة لاجراء الخزعة لمعظم المرضى إذا تم تعيين الغدوم وغدة درقية عادية الحجم).

وتجري الخزعة بتحرير الغدة بلطافة، بدرجة تسمح بالتأكد من أنها تمثل الغدة

كلها، وأنها ليست طرف ورم دريقي كبير. و يوضع مشبك فضي على الغدة الدرقية العادية على الطرف المقابل للأوعية النقيية hilar vessels (الشكل ٧ - ١٣). ويمسك حامل المشبك كدعامة عندما يوضع المشبك في المكان المقرر على الغدة الدرقية، و يستعمل نصل مبضع جديد رقم ١٥ لقطع الغدة الدرقية. وبعد ذلك يرفع حامل المشبك. وهكذا يكون المشبك مرقاً hemostatic وعلامة على موقع الغدة الدرقية، يساعد على تعيينها في المستقبل.



الشكل ٧ - ١٣

الأسلوب المتبع في خزع غدة دريقية عادية أو مرضية. يقوم المشبك clip بعملين، ترك علامة على الدرقية ووقف النزف. ويجب تجنب إيذاء الأوعية النقيية hilar. وخزع النسيج الدهني المجاور.

باثولوجيا الغدد الدرقية Parathyroid pathology

تزن الغدة الدرقية العادية أقل من ٥٦ مغم، دون الدهن المجاور، ومعدل حجمها هو ٢×٣×٤ مم^{٤١٠}. وشكل هذه الغدة بيضاوي أو كحية القول (٨٥٪ منها كأحد هذين الشكلين) ولكنها مستطيلة في بعض الأحيان (١١٪)^{٤٤٠،٥}. ونادراً ما تكون الغدد ذات فصين أو منبسطة^٥ (الشكل ٧-١٤). وتتغذى معظم الغدد الدرقية من فروع الشريان الدرقي السفلي. ويختلف لون الغدة الدرقية من أصفر فاتح (داكن أكثر بقليل من الدهن المحاذي) لدى المرضى الكبار في السن، إلى لون يضرب إلى الحمرة أو بني كستنائي فاتح لدى الصغار في السن، بالاعتماد على كمية الدهن داخل الغدة، ويمكن عادة، وليس دائماً، تفريق الغدة الدرقية العادية عن فصيص دهني، من مظهرها العياني. والعقيدات الدرقية أكثر متانة، وحمرة، وتليفاً من الغدة الدرقية. والعقد الليمفاوية أكثر متانة أيضاً ولونها شاحب عادة. وتحتوي العقد الليمفاوية في النصف على صبغة فحمية. وعادة توجد العقد الليمفاوية المتجاورة ضمن مجموعة. وقد تشبه بقايا الغدة السعترية الغدد الدرقية العادية إلا أنها عادة، أكثر شحوباً وبياضاً. والغدومات الدرقية والغدد الدرقية المنتسجة أكبر وأمتن وداكنة أكثر من الغدد الدرقية العادية. ومعظم الغدد الدرقية المرضية كروية، أو مستطيلة الشكل، أو تشبه الدمعة. وبالرغم من أن الغدد الدرقية المرضية ليست مجسوسة عادة عند الفحص السريري، فإنها تجس في أثناء الجراحة عادة، خلف الدرقية لأنها أكثر متانة من الدرقية المحاذية.

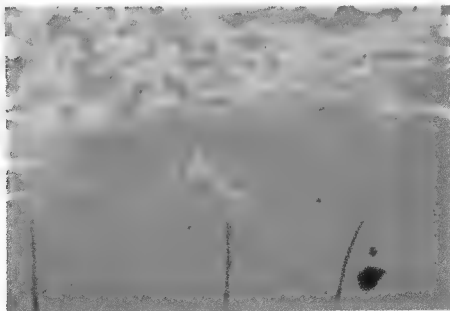
ويمكن تمييز الغدوم الدرقي من الغدة الدرقية المنتسجة، بصور تقليدية، بوجود اطار مضغوط من النسيج الدرقي الضامر أو العادي (الشكل ٧-١٥)، ويتأكد تشخيص الغدوم بتوثيق ثلاث غدد درقية عادية^{١١٥}. ويبدو أن لدى بعض الغدد المنتسجة اطار من نسيج درقي عادي، وأن بعض الغدومات الدرقية تفتقر إلى وجود مثل هذا الاطار^{٤٤}. وما يزيد في تعقيد المشكلة كثيراً، امكانية وجود اختلافات كبيرة في حجم الغدد الدرقية لدى المصابين بتنسج خلوي أولي، حيث تقل بعض الغدد عن ٦٥ مغم (حجم الغدة العادية). إلا أن الغدد الغدومية أو المنتسجة، في معظم الحالات، أكبر وأمتن من الغدة الدرقية العادية، ولونها داكن أكثر. ولكنه لا توجد مشقة كبيرة عادة، على الجراح الخبير في التفريق بين غدة درقية عادية وأخرى مرضية.

ويذكر عدة باحثين أن بالاستطاعة تمييز الغدد الدرقية العادية من الغدد المنتسجة أو الغدومية بالمقطع المجدد، بتحديد كمية الدهن الذي تحتويه الخلية، باستعمال صبغات للدهن الخلوي مثل Sudan أوزيت أحمر oil red O^{٣٦٤،١٦٦}. وتوحي دراسات

بيضاوية أو قلبية الشكل أو مستديرة		83%
مستطيلة		11%
ذات فصين		5%
متعددة الفصوص		1%

الشكل ٧ - ١٤

الغدة الدرقية هي في العادة بيضاوية أوكلوية الشكل، وأحيانا مستطيلة أو ذات فصين. (1984).
· (From akerstrom, G., et. al.: Surgery 95: 14,



الشكل ٧ - ١٥

مقطع هستولوجي قياسي لـغدة دريقي يبين انضغاط اطراف من الغدة الدرقية العالية المحتوية على النسيج الدهني.

أخرى بأنه لا يمكن الاعتماد على هذه الطريقة للأسف^{١٩٦، ٢٣٠}. ومع ذلك يمكن أن تكون صبغات دهنية أخرى (كارمين الازميوم osmium carmine) جديرة بالاستعمال، وهي تحتاج الى دراسات أخرى^{٣٠٣}. وأوصى باحثون آخرون باختبار الكثافة بمحلول الملح، للتفريق بين الغدد الدرقية العادية (تطفو وتصبح منبسطة) والشاذة (تغطس لعدم وجود الدهن)^{١٨٤، ٤٤٢}.

ما هي مسؤولية اختصاصي الباثولوجيا تجاه الجراح؟ عندما يرسل الجراح عينة الى اختصاصي الباثولوجيا لفحصها بالمقطع المجهد، فان الطلب الحقيقي الذي يمكن رجاؤه هو، ما اذا كان النسيج المرسل دريقياً أم لا. فاذا كانت الغدة الدرقية متضخمة (أكبر من ٧×٣×٣ مم حجماً وأكثر من ٦٥ مغم وزناً) أو كان لونها داكناً، فهي الغالب أنها شاذة. ويمكن للجراح أن يستفسر عن كمية الدهن الموجودة داخل الخلايا الرئيسة أو بينها وبين الخلايا الدرقية الأخرى (مثلاً، هل يوجد هناك نقصان في الدهن، بين هذه الخلايا أو في داخلها مما يوحي بتنسج خلوي؟)^{٣٠٣، ٣٦٤}. ويكون من الصعب أحياناً، على اختصاصي الباثولوجيا التفريق، ليس بين الغدة الدرقية الغدومية أو المتنسجة فقط، بل بين الغدة الدرقية الحميدة والخبيثة أيضاً. وعادة، يتمكن الجراح من التمييز بين الغدة الخبيثة والحميدة، لأن سرطان الدرقية يغزو موضعياً، وهو عادة أكبر من أورام الدرقية الحميدة (راجع المناقشة عن سرطان الدرقية فيما بعد). ويؤيد تشخيص الخبثة وجود تربيقات ليفية fibrous trabeculae تحتاز الورم، وغزو محفطي واسع، ونقيلات، ولكن العلامات الواسمة لخبثة هي غزو الأنسجة المحاذية والنقيلات البعيدة فقط.

ومما يسبب فرط الكلس الدموي أحياناً، الأكياس الدرقية^{١٩٦، ١٩٨}، والأورام العابية hamartomas، والغدومات الدهنية adenolipoma^{١١١}. ومعظم مرضى الأكياس الدرقية أسوياء الكلس الدموي، ولكن السائل الصافي، الذي لا لون له على الغالب، الموجود بداخل الكيس يحتوي على مستوى عال من الهورمون الدرقي^{١٩٤}. وقد تتزامن الأكياس الدرقية مع غدد درقية شاذة أخرى أيضاً^{١٩٣}.

سرطان الدرقية Parathyroid cancer

ان سرطان الدرقية اضطراب نادر ويثمل ٠.٥% الى ١% من جميع مرضى فرط

الدريقية الأولى. ومن الصعب أحياناً على الجراح واختصاصي الباثولوجيا تحديد ما إذا كان الورم خبيثاً أم لا، ولكن يجب على الجراح الاشتباه بسرطان الدريقية إذا كان الورم ملتصقاً بالأنسجة المحاذية. وتحدث التغيرات في العقد الليمفاوية الموضعية، وأحياناً في الرئة، والكبد، وأعضاء أخرى. ويشخص سرطان الدريقية عند بعض المرضى عندما يحدث لدى المريض فرط دريقي راجع أو متبق بعد استئصال غدوم في السابق، يعتقد أنه حميد. ويمكن أن يكون الورم الدريقي الحميد لدى هؤلاء المرضى، قد تمزق أو استؤصل استئصالاً غير كامل، في أثناء العملية الأولى. ويصعب أحياناً تحديد ما إذا كان الورم الأصلي حميداً (وقد تمزق وانغرس في أثناء العملية الأولى) أو خبيثاً^{٤٣،١٢٤}.

وعلى المعالج السريري أن يدرك أن المرضى الذين لديهم كتلة مجسوسة في الرقبة مع فرط كلس دموي شديد (أكثر من ١٤ مغم / دل) معرضون لسرطان الدريقي بنسبة أكبر من النسبة العادية ٠.٥% إلى ١% (الجدول ٧-٦). وهكذا، فإن لدى ٥٠% من المصابين بسرطان الدريقية أوراماً مجسوسة، بالمقارنة مع أقل من ٥% من مرضى فرط الدريقية الأولى الذين لديهم أورام مجسوسة^{٢٠٠،١٠٣}. ويوجد لدى بعض المرضى سرطان دريقي بدون فرط كلسي دموي، أو يكون لديهم ورم عاطل عن العمل، يظهر ككتلة قاسية في الرقبة، وبأعراض موضعية نتيجة للغزو السرطاني. ويساوي أو يفوق عدد الرجال عدد السيدات المصابات بسرطان الدريقية بقليل، بالمقارنة مع نسبة ٢ أو ٣ اناث لكل ذكر مصاب بفرط الدريقية الأولى في العادة. والظواهر السريرية المهمة لدى مرضى سرطان الدريقية كما تشاهد في الجدول ٧-٦ هي أنّ لديهم نسبة أعلى من المرض الكلوي (تحص كلوي [٥٠%]، كلاس كلوي [٢٠%]) وأنهم معرضون أكثر لارتفاع الفوسفاتيز القلوي والمرض العظمي (التهاب العظم الليفي المتكيس وتخلخل العظم [٧٠%]) وفقر الدم [٨٠%] والتهاب البنكرياس [١٥%] أو قرحة هضمية [٥% - ١٠%]^{٤٣،٣٨٨،٢٠٠،١٠٣}. ويوجد لدى ٦٠% من مرضى سرطان الدريقية حدوث متزامن لكلا المرضين العظمي والكلوي وهذا غير عادي عند المصابين بأفات دريكية حميدة. ويكون فرط الكلس الشديد المصاحب لسرطان الدريقية مسؤولاً عن نسبة التهاب البنكرياس العالية^{٣٤٣،٢٣٥،٩٥}. وقد يوجد لدى مرضى سرطان الدريقية شلل في الأوتار الصوتية أيضاً.

والنتائج المخبرية التي تخص مرضى سرطان الدريقية تقارن عادة بتلك لدى مرضى

الجدول ٧ - ٦ الظواهر السريرية

سرطان دريقي	غذوم دريقي	
%	%	
٥٠-٤٠	٥٠-٤٠	معدل العمر بالسنوات
١:١	١:٢ أو ١:٣	النسبة بين الجنسين أنثى : ذكر
شديدة	طفيفة	درجة فرط الكلس الدموي
١٤ %٧٠	١١٥-١٠٥	مغم / دل
٧٠	١٠	فوسفاتيز قلوي مرتفع
		مرض عظمي (تخلخل العظم osteoporosis أو
٧٠	١٠	التهاب العظم الليفي المتكيس)
٧٠	٣٥	مرض كلوي
٢٠	٥	كلاس كلوي nephrocalcinosis
٥٠	٣٠	تحص كلوي nephrolithiasis
٦٠	٢	فرط دريقي راجع
٣٠	١٠-٥	فرط دريقي متبقي
١٥	٥	التهاب البنكرياس
٧	٧	قرحة هضمية
٨٠	١٠-٥	فقر الدم
٣٠	٥	زيادة سرعة التثفل ISR
٥٠	٥	كتلة مجسوسة
٥	نادر جداً	شلل وتر صوتي
٦٠	نادر	مرض عظمي وكلوي في آن واحد

فرط الدريقية الناشيء عن غدومات أو تنسج خلوي دريقي، باستثناء الكلس المصلي الذي يكون عموماً أكثر ارتفاعاً، ومستوى الفوسفاتيز القلوي الذي يكون مرتفعاً في حالات أكثر (عند ٧٠% وليس عند ١٠% الى ١٥% كما هو الحال بالنسبة لمرضى فرط الدريقية الناشيء عن اضطرابات دريكية حميدة)، ويكون المرضى معرضين أكثر لحدوث فقر الدم، وسرعة التثفل عندهم عالية (الجدول ٧-٦). والنتائج المخبرية مثل قصور الفوسفات الدموي، وفرط الكلور الدموي مع حمض نبيبي كلوي، وخلل بسيط أو متوسط في المهام الكلوية، وفرط اليوريسيميا، شائعة هي الأخرى عند مرضى السرطان الدريقي.

وتكون سرطانات الدرقية في أثناء الجراحة عقيدية وحببية ومفصصة أكثر من الأورام الدرقية الحميدة، وكثيراً ما تكون ملتصقة بالعضلة القصية اللامية sternohyoid، والنسيج الليفى الدهنى، و/أو الغدة الدرقية. ويكون لسرطان الدرقية في الغالب، محفظة سميككة متليفة تضرب الى البياض، بدل أن تكون متينة، وملساء، ومتألقة. والسرطانات الدرقية عموماً، أكبر وأقسى من معظم الغدومات الدرقية أو الغدد الدرقية المنتسجة. وتحدث نقيلات في العقد الليمفاوية لدى حوالي ٣٠% من الحالات، ويمكن وجود ترسبات نقيلية مجاورة (غالباً ما تشبه لحم السمك الأبيض).

ومن ناحية باثولوجية يوجد لدى حوالي ٩٠% من هؤلاء المرضى سدى ليفى تربيعى fibrous trabecular stroma و/أو حاجز ليفى سميك يمتد خلال الغدة الدرقية. وهناك نزعة لأن يكون لدى سرطانات الدرقية خلايا اسطوانية طويلة أو مغزلية الشكل ٧٦. وتحتوي حوالي ٨٠% من هذه الأورام على خلايا انقسامية (الجدول ٧ - ٧). ويحدث أيضاً غزو للمحفظة الليفية والأوعية الدموية، ولكن هذا تم وصفه عند المصابين بغدومات حميدة. كما يمكن أن تحدث نقيلات في الغدد الليمفاوية، وارتشاح ليمفاوي وتنكس كبسي داخل الغدة الدرقية. ويمكن أن يوجد أيضاً تباين وعدم انتظام كبيران في حجم النواة. إلا أن وجود خلايا بارزة، ونوى كبيرة أو عملاقة، يرجح تشخيص غدوم حميد لأن هذه العلامات نادراً ما تشاهد في السرطانات.

الجدول ٧ - ٧

التشخيص النسيجي المرضى لسرطان الدرقية

الخصائص	٪
تربيقات ليفية fibrous trabeculae	٩٠
أشكال انقسامية	٨٠
غزو المحفظة الليفية أو الأوعية الدموية	٦٥
فجوات كيسية وشذوذ في الحجم النووي* (خلايا واضحة لها نويات كبيرة أو عملاقة هي من علامات الغدومات الحميدة و يندرجوها في السرطانات).	
ارتشاح في العقد الليمفاوية أحيانا	
نقيلات بعيدة	٣٠

* تحدث في كل من الغدومات والسرطانات.

و يعتقد بعض اختصاصيي الباثولوجيا أن انقساماً خلوياً واحداً في الورم الدريقي يوحى بالخبثاة بقوة^{٧٦}، بينما يعتقد آخرون بأن النشاط الانقسامي بمفرده لا يكفي لوضع التشخيص. و ينفر بلاك وأكرمان Blcak and Ackerman^{٤٧} من قبول الارتشاح الموضعي كدليل قاطع على الخبثاة الدريقية عند المرضى الذين أجريت لهم جراحة دريكية سابقة، ويعانون من فرط دريقي راجع. وهما يعتقدان بأن الأورام الدريقية الحميدة، اذا تمزقت، يمكن أن تنفجر وتنمو موضعياً في مكان الورم السابق. الا أنني وآخرين رأينا سرطاناً دريقياً راجعاً حيث لم يشاهد أي دليل على خبثائه أثناء الاستكشاف الدريقي الأول، أو بالفحص الباثولوجي*. الا أن هذه حالة غير عادية، والنشاط الانقسامي بمفرده لا يكفي لاعتماد التشخيص^{٤٧}.

وتشمل معالجة مرضى سرطان الدريقية استئصالاً متصلاً للورم الدريقي والعضلات المجاورة، والفص الدريقي في الجانب نفسه، والنسيج الليفي الدهني المحاذي لأن سرطان الدريقية كثيراً ما يفتزو الأنسجة المحاذية، بما فيها الغدة الدرقية (الشكل ٧ — ١٦). ومن المجدي أيضاً اجراء استئصال متصل للعقد الليمفاوية الموضعية.

و يوجد السرطان الدريقي الثقيل أكثر ما يمكن في العقد الليمفاوية (٣٠%)، يليها الرئة (٢٥%) والكبد (٧%) والعظم (٥%)، وفي أعضاء أخرى تشمل الدريقية، والكليتين، والبنكرياس^{٣٨٠،٢٠٥}. ويمكن أن يحدث السرطان الدريقي في وجود حالات دريكية أخرى، وعند مرضى فرط الدريقية العائلي أيضاً**. لذلك من الضروري تعيين الغدد الدريقية الأربع حتى لا يترك أي نسيج دريقي شاذ في نهاية العملية. فمثلاً، يمكن أن يشتبه بوجود سرطان دريقي نقيلي اذا بقي لدى المريض فرط كلس دموي بعد استئصال السرطان الدريقي، بالرغم من احتمال كونه ناتجاً عن غنوم دريقي متزامن أو غدد دريكية منتسجة خلوياً لم يتم البحث عنها.

ويجب مراجعة الشرائح الباثولوجية الأصلية لمرضى فرط الكلس المتبقي أو الراجع لتحديد ما اذا كان الورم الأصلي خبيثاً. فرط الدريقية الراجع غير عادي بصورة مميزة اذا كانت الأورام حميدة، الا عند مرضى فرط الدريقية العائلي أو مرضى MEN^{١١}.

* انظر المراجع ٤٢، ٧٦، ١١٢، ١٢٤، و ٤٣٩.

* انظر المراجع ١١٢، ١٤٧، ١٦٧، ١٨٠، ٢٧٤، ٢٧٥، ٣٧٤، و ٤٣٢.



الشكل ٧ - ١٦

مقطع هستولوجي من امرأة عمرها ٥١ عاماً تعاني من سرطان دريقي وتقبلات موضعية إضافة إلى غزو المحفظة الدرقية.

ويحدث فرط الكلس الدموي الراجع عند مرضى سرطان الدرقية خلال عامين، بالرغم من أن حدوثه قد يتأخر حتى ١٠ سنوات بعد الجراحة^{٢٠٥،١٤٧}. ومن المفيد أحياناً، في تحديد موقع النسيج الدرقي المرضي الباقي، إجراء تصوير صوتي، وتفريسة ثاليوم تيكنيسيوم^{٩٩م} بيرتيكنيتات، أو تصوير طبقي محوري للرقبة والمنصف، إضافة إلى قسطة وريدية مختارة لأخذ عينات دم لقياس الهورمون الدرقي. وفي الغالب، يمكن أن تساعد إعادة الجراحة لمرضى سرطان الدرقية الذي يعاني من فرط دريقي راجع أو متبق، في تلطيف فرط الكلس الدموي، ولكنها تندر أن تكون شافية^{١٦١،١٠١}. ويمثل الانتشار الموضعي للورم ٦٠% من الرجعات recurrences، بينما تكون الرجعة بعيدة عند ٤٠%. ويجب بذل العناية لثلا يتمزق أي ورم دريقي عند استئصاله، حتى تمتنع فرصة انغراس خلايا الورم المتناثرة موضعياً*. وعموماً، لا تفيد المعالجة بالأشعة للمصابين بتقبلات السرطان الدرقي، بالرغم

* انظر المراجع ٤٢، ٧٦، ١٠١، ١٢٤، و٤٢٩.

من أن هناك تقارير تصف تحسناً مؤقتاً في قرط الكلس الدموي عند حوالي ٢٠٪ الى ٣٠٪ من المرضى الذين عولجوا بالأشعة* . والمعالجة الكيماوية أيضاً غير مجدية في السيطرة على السرطان الدريقي النقيلي، ولكنها تساعد في علاج قرط الكلس الدموي^{٣١٧،١٤٧،٣٩١}. ويبقى على قيد الحياة، بعد ٥ سنوات، من مرضى سرطان الدريقية حوالي ٥٠٪، وموت معظمهم من المضاعفات الاستقلابية المرتبطة بقرط الكلس الدموي^{٣٨٨،٢٠٠}. ومسار المرض مع ذلك، متباين، والاستئصال اللطيف، لترسبات الورم الراجع المرضية، مفيد^{١٢١}. وأفضل وقت يمكن فيه شفاء مريض بقرط الدريقية الناشئ عن سرطان دريقي هو أثناء الجراحة الأولى^{١٠١،٧}.

العناية بعد الجراحة Postoperative care

يجب وضع ضماد ضاغط معقم، بعد انتهاء العملية الجراحية مباشرة (الشكل ٧-١٧). ويجب أن يكون الجراح بجانب المريض عندما ينزع الأنبوب الرغامي (رفع التنبيب)، ليتمكن من وضع ضغط مضاد على الرقبة عندما يسعل المريض. ويقل الضغط من احتمال النزف. وبعد تحويل المريض من غرفة العمليات الى غرفة الانتعاش، يجب رفع رأس السرير ٢٠ درجة (وضع فاوئر منخفض low fowler position)، حتى يقل الضغط في أوردة الرقبة. وتوصي السيدات بلبس صديريه اذا كان الثديان كبيرين، لأنها تقلل من الشد على جرح الرقبة الملتئم، بالاتجاه السفلي، وبذلك يقل حدوث التندب الظاهر للعيان. والاجراءات الأخرى بعد العملية عادية. ويستطيع المرضى تناول الطعام متى رغبوا في ذلك. ويعطى الكومبازين compazine (١٠ مغم كل أربع ساعات في العضل أو كتحميلة) حسب الطلب لمعالجة الغثيان. وتعطى كمية متواضعة من الدواء لازالة الألم مثل ٥٠ مغم ميبيريدين (ديميرول) في العضل أو ٦٠ مغم كودائين كل ٣-٤ ساعات عن طريق الفم.

وتشتمل المضاعفات بعد العملية على قصور الكلس الدموي نتيجة «جوع العظم» أو قصور الدريقية، وبحة مؤقتة أو دائمة نتيجة اذواء عصب الحنجرة الراجع، وانتانات، ونزف، وتكون جدره keloid.

* انظر المراجع ٧٧، ١٢٢، ٢٠٥، ٢٥٢، ٢٨١، ٣٨٨.



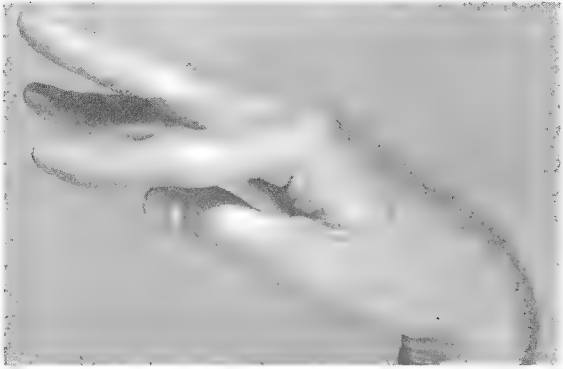
الشكل ٧ - ١٧

الضماط الضاغطة المستعمل بعد الجراحة على الدرقية والدرقية.

ويجب أن تكون نسبة حدوث هذه المضاعفات منخفضة جداً (أقل من ٢٪)، ويمكن اخراج معظم المرضى في اليوم الثاني أو الثالث بعد العملية الجراحية. ويبدأ مستوى الكلس المصلي في الانخفاض مباشرة بعد الاستئصال الدرقي لدى معظم المرضى، ويصل إلى أدنى مستوى له خلال ٤٨ إلى ٧٢ ساعة بعد الجراحة. وكما ذكر سابقاً، فالمرضى الذين لديهم ارتفاع كبير في مستوى الفوسفاتيز القلوي وارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، أو التهاب عظم ليفي متكيس، معرضون أكثر ما يمكن، لحدوث قصور كلسي شديد، بسبب «جوع العظم». ويدخل كل من الكلس والفوسفور، عند هؤلاء المرضى، إلى العظم المجرد من الكلس، وبذلك يكون كل منهما منخفضاً^{٢٢٨}. ويمكن تفريق هؤلاء المرضى عن مرضى قصور الدرقية، لأن مستوى كل من الكلس والفوسفور منخفضان لدى مرضى «جوع العظم»، بينما يكون مستوى الكلس منخفضاً ومستوى الفوسفور مرتفعاً لدى مرضى قصور الدرقية.

وتشمل الظواهر السريرية لقصور الكلس الدموي خدرًا حول الفم، ومذلا
paresthasias، وتشنجات عضلية، وتقلصات رغبية قديمة carpopedal spasm، وقللاً،
وفي النهاية اختلاجات convulsions أو تشنجات ظهرية opisthotones. ويضاعف هذه
الأعراض فرط التهوية hyperventilation والقلاء الناتج عنه، بينما يمكن أن يخفي الهبوط
الكليوي والحماض قصور الكلس الدموي حتى يصبح مستوى الكلس المصلي متدنياً جداً.
ويساعد في الكشف عن قصور الكلس الدموي اختبار علامة تشفوستيك Chvostek sign
(ارتعاش زاوية الفم في الجهة التي يقرع العصب الوجهي فيها) ^{٢٠٣}، أو علامة تروسو
Trousseau sign ^{٢٠٧} (الشكل ٧-١٨) (تنفخ عاصبة الى ما فوق الضغط الانقباضي
بقليل، وتترك لمدة ٣ دقائق، وتراقب المفاصل السنية السامية
metacarpophalangeal joints، لرؤية ما اذا حدث انثناء فيها مع امتداد المفاصل
السامية) ^{٢٠٧}. الا أن فحص علامة تروسو الايجابية، يزج المريض، ويجب لذلك، عدم
اجرائه روتينياً. وقد يسبب قصور المغنيزيوم التركز tetany أيضاً ^{١٩٣}. ويوجد لدى مرضى
التهاب العظم الليفي المتكيس، مستويات مغنيزيوم منخفضة أحياناً، ولذلك يجب قياس
مستوى المغنيزيوم اذا لم يستجب التركز الى المعالجة بالكلس المعوض.

ان التركز الحاد حالة طبية طارئة. ويجب تطمين المريض ومنع فرط التهوية
hyperventilation. واذا كان لدى المريض قصور كلسي دموي طفيف (كالسيوم حوالي
٧.٥ مغم / دل) يجب معالجته بالكلس المعوض عن طريق الفم (Os-Cal أو Titalac ٣٠
مل كل ٤-٦ ساعات في أثناء اليقظة)، و كربونات الكالسيوم، وجلوبونات الكالسسيوم
(شراب Neo-Calglucon، ١-٣ ملاعق صغيرة ٣ مرات يومياً). والمستحضر الأخير
أكثرها استساغة، وأحسنها امتصاصاً، الا أنه باهظ الثمن ولذلك يستعمل Titalac
Os-cal، و كربونات الكالسسيوم أكثر منه. واذا كان قصور الكلس الدموي شديداً، يعطى
الكلس عندئذ في الوريد (١٠-٢٠ مل محلول كلوريد الكالسسيوم ١٠٪) خلال ٥-١٠
دقائق، أو حتى يخففي التركز. ويمكن اضافة ١٠-٥٠ مل ١٠٪ كلوريد الكالسسيوم الى لتر
محلول ملح فسيولوجي أو محلول ديكستروز ٥٪. ويجب اعطاء المحلول بسرعة تكفل ابقاء
الكلس المصلي عادياً. ومن المهم جداً عدم اعطاء محلول يحتوي الكلس زرقاً تحت الجلد،
لأن تسرب الكلس يسبب نخرًا واسعاً في الأنسجة الموضعية في موضع التسريب.



الشكل ٧ - ١٨

علامة تروسو Trousseau في تكرر قصور الكلس الدموي.

و يتميز قصور الدرقية بقصور كلس دموي، وفرط فوسفات دموي، وانخفاض الفوسفات البولية أو انعدامها، وارتفاع ارتشاف الفوسفات النبضي tubular resorption، ومستويات هورمون دريقي منخفضة أو لا يمكن قياسها. وتشمل الظواهر السريرية دوماً، وأظافر هشّة، وخاصة (صلعاً) alopecia، وسادات cataracts، واختفاء الحواجب ٣٢٦. ويمكن أن يكشف التصوير الشعاعي عن تكلس في العقد العصبية الأساسية ganglia basal، والشرايين، والأذن الخارجية.

و يستعمل في المعالجة المزمنة Rocatrol (Calcitriol ٢٠ ر. الى ٢ ميكروغم يومياً) عن طريق الفم أو ثنائي هيدرو تاكسترون (AT 10، ٥ ر. مل)، أو فيتامين د (٢٥٠٠٠ الى ٥٠٠٠٠ وحدة ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم). وغالباً ما يكون لدى مرضى قصور الدرقية فرط فوسفات دموي. وتجب معالجة هؤلاء المرضى بهيدروكسيد الألومنيوم مع الوجبات، لابقاء الفوسفور المصلي عادياً. و يربط هيدروكسيد الألومنيوم الفوسفات في القناة الهضمية، وبذلك يزداد فقدان الفوسفور في الغائط. وقد تكون معالجة

قصور الدرقية صعبة لأن الفرق ضئيل بين جرعات فيتامين د الضرورية والسمية^{١٩}. لذلك يجب تقييم الكلس المصلي مراراً لدى هؤلاء المرضى.

الحاجة لجراحة أخرى (فرط الدرقية المتبقي أو الراجع)

Need for additional surgery

(persistent and recurrent hyperparathyroidism)

ان نجاح العملية في أثناء الجراحة الأولى على الغدد الدرقية مهم جداً، لأن إعادة الاستكشاف، لمعالجة فرط الدرقية المتبقي أو الراجع أو بعد استئصال درقي سابق، يقدم مشكلات كبيرة، ويزيد من خطورة المضاعفات^{١٤٠٥}. ويجب أن يكون التشخيص أكيداً قبل إجراء الجراحة الثانية. ويجب مراجعة تقرير العملية السابقة بدقة، وفحص الشرائح الباثولوجية. فإذا كان فرط الكلس الدموي طفيفاً، والمريض دون أعراض، والمهام الكلوية عادية، فقد يكون من الأفضل، متابعة هؤلاء المرضى بدقة. وتساعد اختبارات تحديد الموقع كثيراً في تعيين مكان أو أماكن الغدد الدرقية المراوغة. و يوجد لدى معظم مرضى فرط الدرقية المتبقي أو الراجع، ورم أو أورام درقية يمكن استئصالها من خلال جرح الرقبة. ونسبة المراضة متدنية اذا اجريت العملية من ذوي الخبرة^{١٤٠٤}. وإذا تم تعيين الورم في أحد جانبي الرقبة، يستعمل الطريق الجانبي أمام العضلة القصية الترقوية الحشائية وإلى الجانب من العضلات الشريطية Sternocleidomastoid and strap muscles، ويمكن التصححية بعصب عروة الرقبة ansa cervicalis (hypoglossal)، ويتجنب هذا الطريق الالتصاقات المركزية و يسمح باستكشاف ممتاز وسريع للأنسجة خلف الدرقية.

وقد تم وصف الاحتشاء الصمي embolic infarction لأورام الدرقية في المنصف، التي يتم تعيينها بتصوير الشرايين، عند مرضى فرط الدرقية المتبقي^{١٧٨}. وتستدعى هذه الطريقة في علاج أي مريض لا يحتمل المخاطر، ويحتاج إلى شق القص الوسطي. وتحقق مادة تباينية كاملة التركيز في قسطة مقحمة داخل الشريان الذي يغذي الورم الدرقي. وينتج عن التأثيرات المجتمعة للفرط التناضحي hyperosmotic، والسمية الكيماوية، والافتقار ischemia، ونخر وتدمير للورم الدرقي.

نتائج فرط الدرقية المعالج

RESULTS OF TREATED HYPERPARATHYROIDISM

ان نتائج معالجة فرط الدرقية الأولي مرضية تماماً في العادة. ويمكن اخراج معظم المرضى من المستشفى خلال يومين أو ثلاثة أيام بعد الجراحة، والمضاعفات مثل ابناء عصب الحنجرة الراجع، واليعة الدائمة، والانتان، والنزف ليست شائعة (أقل من ٢٪). وتخففي الأعراض مثل العطاش، والبوال، والبوال الليلي، والامساك خلال عدة أيام عادة. وتخففي التعب الكبير والوهن خلال عدة أسابيع^{٣٤٣، ١٨}. وتخف ألم العظم والمفاصل، وأعراض القرحة الهضمية لدى حوالي ٦٠٪ من المرضى أيضاً، كما تقل نوبات الغص الكلوي كثيراً^{٤٥٤، ٣٤٣، ٢٦٢، ١٨}. وينخفض مستوى الكلس المصلي خلال ساعات بعد الاستئصال الدرقي ويحدث أدنى تركيز له بين ٢٤ و ٧٢ ساعة. ثم تبدأ مستويات الكلس بالارتفاع تلقائياً. كما يعود الفوسفور المصلي الى المستويات العادية بعد العملية بوقت قليل أيضاً. ويصبح الفوسفاتيز القلوي عادياً خلال بضعة أسابيع. ويعود الهورمون الدرقي عادة، وليس دائماً، الى المستويات العادية. فقد تبقى مستويات هورمون الدرقية مرتفعة لدى مرضى «جوع العظم» و/أو سوء الامتصاص، ولدى المصابين بفرط كلس بولي غامض من النمط الكلوي. وتخففي الارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، وتصبح أورام براون Brown متصلة، ويتحسن مرضى الاعتلال العظمي osteopenia^{٢٢٩}.

ويشفى عادة المرضى الذين تم استئصال غدهم منفرد منهم. وفرط الدرقية الراجع نادر الا عند مرضى فرط الدرقية العائلي أو أص م MEN^{١٠١، ١٣٨، ١٣٥}. كما يتم شفاء مرضى الأورام المتعددة وفرط التنسج الخلوي الدرقي الأولي أيضاً، لأن الرجعة غير عادية*. وتشيع الرجعة عند مرضى فرط الدرقية العائلي وأص م نوع ١، ويجب متابعة جميع المرضى، الذين لديهم تاريخ مرض عائلي أم لا، بفحص مستوى الكلس المصلي سنوياً^{١٠١}.

ملخص SUMMARY

وأخيراً، إن فرط الدرقية الأولي اضطراب شائع، ويتسبب عادة عن غدهم درقي منفرد، وأحياناً عن فرط تنسج خلوي درقي، وغدومات متعددة، أو سرطان

* انظر للمراجع ٤٥، ١٠١، ١٢٨، ١٢٩، ٤٣٥، ٤٤١.

دريقي. ويوضع تشخيص فرط الدرقية الأولي بتسجيل ارتفاع مستوى الكلس والهورمون الدرقي في المصل في عينة دم واحدة. والتغيرات المخبرية التقليدية هي: فرط كلسي دموي، وقصور فوسفات دموي، وفرط كلور دموي، وفرط يوريسيميا، ومستوى فوسفاتيز قلوي مرتفع، ومستوى هورمون دريقي مرتفع. ويمكن تحديد موقع الورم الدرقي قبل العملية بالتصوير الصوتي، وتغريسة طرح ثاليوم تيكيشيوم ٩٩م بيرتيكنيتات، أو بالتصوير الطبقي المحوري. وهذه الفحوصات مفيدة، ولكنها ضرورية فقط للمرضى الذين أجريت لهم عمليات درقية غير ناجحة من قبل. ويستدعى الاستئصال الدرقي فعلياً لمعالجة جميع المصابين بمرض عرضي، أو للمرضى دون مضاعفات ظاهرة ومستوى الكلس الدموي عندهم يزيد على ١١ مغم/دل. ويبدو أن المرضى دون أعراض يستفيدون أيضاً من الاستئصال الدرقي، ولكن المعالجة الجراحية هؤلاء المرضى مثيرة للجدل. ويجب أن يكون تشخيص فرط الدرقية مؤكداً، وأن يكون الجراح الذي سيجري العملية مقتنعاً بأن التشخيص صحيح، والا سيتم اجراء عملية جراحية غير كافية. وعند استكشاف الرقبة، يفحص معظم الجراحين كلا جانبي الرقبة، ويستأصلون الغدة الشاذة. ويجب مشاهدة الغدة الدرقية الأربعة، ولكن خزع الغدة الدرقية العادية أمر اختياري. ويجرى لمرضى فرط التنسج الخلوي الأولي والثانوي استئصال دريقي دون الكامل، وتستأصل الغدة السعترية لأنه كثيراً ما توجد غدة درقية خامسة أو عدة غدد درقية أثرية. ويجب الاحتفاظ بارقاء hemostasis دقيق في أثناء الجراحة، لأن لون الغدة الدرقية مهم جداً لتحديدتها. وصبغ الدهن بالدم يحجبه ويجعله يبدو كالنسيج الدرقي.

ويجب تقييم المريض بعد العملية الجراحية بالنسبة لقصور الكلس الدموي، حتى يتوقف مستوى الكلس عن الهبوط (بعد ٤٨ ساعة عادة). ويستفيد معظم مرضى فرط الدرقية من الاستئصال الدرقي، من الناحيتين المرضية والاستقلالية. ويوجد لدى المرضى ذوي مستويات الكلس والهورمون الدرقي العالية وسن، وقهم (فقدان الشهية)، ونقصان في الوزن، وفراغ، وهن، وتعب أكثر. وعندما تكون مستويات الكلس المصلية مرتفعة أكثر (كلس ١٤.٥ مغم/دل)، يدخل المرضى الى المستشفى بحالة ذهول أو غيبوبة. وكثيراً ما يكون لدى المرضى الأخيرين تاريخ حديث لفقدان الوزن، وهم معرضون أكثر لأن يكون لديهم ارتشاف تحت السمحاق subperosteal resorption، والتهاب

العظم اللبني المتكيس، والتهاب البنكرياس، واعتلال قرني شريطي. و يوجد لدى حوالي ٤٠% من هؤلاء المرضى، ورم دريقي مجسوس. وليس معروفاً ما إذا كانت الظواهر السريرية مرتبطة بفرط الكلس الدموي بمفرده، أو بارتفاع مستوى الهورمون الدرقي بمفرده، أو بكلا مستويي الهورمون الدرقي والكلس، لأن مستوييهما يرتفعان عادة في آن واحد معاً. وهناك قلة من مرضى فرط الدرقية الأولي أسوياء الكلس الدموي (٥%)، ولدى بعضهم فرط كلس دموي متقطع (٣٠%)، ولدى معظمهم فرط كلس دموي طفيف أو متوسط (٦٠%)، ولدى قلة منهم (٥%) فرط كلس دموي شديد.

المراجع

REFERENCES

1. Abhisi, A.A., et al.: Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis, *Ann. Intern. Med.* 90:324, 1979.
2. Abrams, D.E., et al.: Antacid induction of phosphate depletion syndrome in renal failure, *West. J. Med.* 120:157, 1974.
3. Adams, P.H., and Jowsey, J.: Bone and mineral metabolism in hyperthyroidism: an experimental study, *Endocrinology* 81:735, 1967.
4. Adams, P.H., et al.: Effects of hyperthyroidism on bone and mineral metabolism in man, *Q. J. Med.* 36:1, 1967.
5. Akerstrom, G., Malmäus, J., and Bergstrom, R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands, *Surgery* 95:14, 1984.
6. Albright, F.: Page out of the history of hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol.* 8:637, 1948.
7. Albright, F., Auh, J.C., and Bauer, W.: Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by 17 cases from one clinic, *JAMA* 102:1276, 1934.
8. Albright, F., et al.: Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1:711, 1941.
9. Alderas, A.S.: Clinical experiences of the lesser known manifestations of hyperparathyroidism, *Proc. R. Soc. Med.* 54:489, 1961.
10. Aldinger, K.A., and Samaan, N.A.: Hypokalemia with hypercalcemia: prevalence and significance in treatment, *Ann. Intern. Med.* 87:571, 1977.
11. Alepa, F.P., et al.: Relationship between glycogen storage disease and tophaceous gout, *Am. J. Med.* 42:58, 1967.
12. Aloia, J., et al.: Parathyroid function in acromegaly, *Horm. Res.* 6:145, 1975.
13. Altura, B.M., Altura, B.T., and Gehrewold, A.: Magnesium deficiency and hypertension: correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ, *Science* 223:1315, 1984.
14. Alveryd, A., et al.: Primary hyperplasia of the parathyroid, *Acta Chir. Scand.* 141:24, 1975.
15. Anning, S.T., et al.: The toxic effects of calciferol, *Q. J. Med.* 17:203, 1948.
16. Arnaud, C.D.: Immunohistochemical heterogeneity of circulating parathyroid hormone in man: sequel to an original observation by Beron and Yalow, *Mt. Sinai J. Med. (NY)* 40:422, 1973.
17. Aurbach, G.D., and Potts, J.T., Jr.: The parathyroids, *Adv. Metab. Dis.* 1:45, 1964.
18. Aurbach, G.D., et al.: Hyperparathyroidism: recent studies, *Ann. Intern. Med.* 70:566, 1975.
19. Avioli, L.V.: The therapeutic approach to hypoparathyroidism, *Am. J. Med.* 57:34, 1974.
20. Ayala, G., et al.: Acute hyperphosphatemia and acute persistent renal insufficiency induced by oral phosphate therapy, *Ann. Intern. Med.* 83:520, 1975.

21. Baker, R., and Sison, F.: Demonstration of altered tissue mucopolysaccharides in renal calculus diseases by selective staining techniques, *J. Urol.* 72:1032, 1954.
22. Ballard, H.S., Frame, B., and Hartsock, R.J.: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex, *Medicine (Baltimore)* 43:481, 1964.
23. Barbezat, G.O., and Grossman, M.I.: Intestinal secretion: stimulation by peptides, *Science* 174: 422, 1974.
24. Barbour, G.L., et al.: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extra renal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D, *N. Engl. J. Med.* 305:440, 1981.
25. Barnicot, N.A.: Local action of vitamin A on bone, *J. Anat.* 84:374, 1950.
26. Barnicot, N.A., and Datta, S.P.: Vitamin A and bone. In Bourne, G.H., editor: *The biochemistry and physiology of bones: physiology and pathology*, Vol. 2, New York, 1972, Academic Press, pp. 197-202.
27. Barreras, R.F.: Calcium and gastric secretion, *Gastroenterology* 64:1168, 1973.
28. Batuman, V., et al.: The role of lead in goat nephropathy, *N. Engl. J. Med.* 304:520, 1981.
29. Baxter, J.D., and Bondy, P.K.: Hypercalcemia of thyrotoxicosis, *Ann. Intern. Med.* 65:429, 1966.
30. Beck, D., Leviten, H., and Epstein, F.H.: Effect of intravenous infusions of calcium on renal concentrating ability, *Am. J. Physiol.* 197:1118, 1959.
31. Becker, M.A.: Patterns of phosphoribosylphosphate and ribose-5-phosphate concentration and generation in fibroblast from patients with gout and purine overproduction, *J. Clin. Invest.* 57:308, 1976.
32. Bell, G.O., and Arnold, W.T.: Primary hyperparathyroidism: report of two unusual cases, *Labey Clin. Bull.* 6:197, 1950.
33. Bell, N.H., and Bartter, F.C.: Transient reversal of hyperabsorption of calcium and of abnormal sensitivity to vitamin D in a patient with sarcoidosis during episode of nephritis, *Ann. Intern. Med.* 61:702, 1964.
34. Bell, N.H., and Bartter, F.C.: Studies on ^{45}Ca metabolism in sarcoidosis: evidence for increased sensitivity of bone to vitamin D, *Acta Endocrinol.* 54:173, 1967.
35. Bell, N.H., et al.: Evidence that increased circulating 1, 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis, *J. Clin. Invest.* 64:218, 1979.
36. Belsey, R., DeLuca, H.F., and Potts, J.T., Jr.: Competitive binding assay for vitamin D and 25-OH vitamin D, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:554, 1971.
37. Bender, R.A., and Hansen, H.A.: Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospective study of 200 patients, *Ann. Intern. Med.* 80:205, 1974.
38. Benson, R.C., Jr., et al.: Immunoreactive forms of circulating parathyroid hormone in primary and ectopic hyperparathyroidism, *J. Clin. Invest.* 54:175, 1974.
39. Beas, M.A., Edis, A.J., and van Heerden, J.A.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, *JAMA* 243: 246, 1980.
40. Bilezikian, J.P.: The medical management of primary hyperparathyroidism, *Ann. Intern. Med.* 96:198, 1982.
41. Bilezikian, J.P., et al.: Pseudogout after parathyroidectomy, *Lancet* i:7801, 1973.
42. Black, B.K., and Ackerman, L.V.: Tumors of the parathyroid: a review of 23 cases, *Cancer* 3:415, 1900.
43. Black, M.D., and Zimmer, J.F.: Hyperparathyroidism, with particular reference to treatment review of 397 proved cases, *Arch. Surg.* 72:830, 1956.
44. Black, W.C. III, and Utley, J.R.: The differential diagnosis of parathyroid adenoma and chief cell hyperplasia, *Am. J. Clin. Pathol.* 49:761, 1968.
45. Block, M.A., Frame, B., and Jackson, C.E.: The efficacy of subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism due to multiple gland involvement, *Surg. Gynecol. Obstet.* 147:1, 1978.
46. Blum, M., Kirsten, M., and Worth, M.H.: Reversible hypertension caused by the hypercalcemia of hyperparathyroidism, vitamin D toxicity, and calcium infusion, *JAMA* 237:262, 1977.
47. Bolman, R.M., et al.: Stimulation of gastrin secretion in the pig by parathyroid hormone and its inhibition by thyrocalcitonin, *Endocrinology* 100: 1014, 1977.
48. Boonstra, C.E., and Jackson, C.E.: Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis: prevalence in a clinic population, *Ann. Intern. Med.* 63:468, 1965.
49. Bordier, P., et al.: Bone changes in adult patients with abnormal thyroid function (with special reference to ^{45}Ca kinetics and quantitative histology), *Proc. R. Soc. Med.* 60:1132, 1967.
50. Bouillon, R., and DeMoor, P.: Parathyroid function in patients with hyper- or hypothyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:980, 1974.
51. Boser, M., et al.: Anemia in primary hyperparathyroidism, *Arch. Intern. Med.* 137:588, 1977.
52. Boyce, W.H., and Garvey, F.K.: The amount and nature of the organic matrix in urinary calculi: a review, *J. Urol.* 76:213, 1956.
53. Boyce, W.H., et al.: Organic matrix of urinary calculi, *Acta Radiol.* 50:543, 1958.
54. Bradford, R.H., et al.: Effects of parathyroid extract II: changes preceding renal calcification, *Am. J. Physiol.* 263:676, 1962.
55. Brennan, M.F.: Reoperation for suspected hyperparathyroidism. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, New York, 1963, Churchill Livingstone Inc., p. 168.

56. Brennan, M.F., et al.: Autotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue in man, *Ann. Surg.* 189:139, 1979.
57. Breuer, R.I., and McPherson, H.T.: Hypercalcemia in concurrent hyperthyroidism and hyperparathyroidism, *Arch. Intern. Med.* 118:310, 1968.
58. Brickman, A.S., Massry, S.G., and Coburn, J.W.: Changes in serum and urinary calcium during treatment with hydrochlorothiazide, *J. Clin. Invest.* 51:945, 1972.
59. Brinton, G.S., Jubiz, W., and Lagerquist, L.D.: Hypertension in primary hyperparathyroidism: the role of the renin-angiotensin system, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:1025, 1975.
60. Broadus, A.E.: Mineral metabolism. In Felig, P., et al., editors. *Endocrinology and metabolism*, New York, 1981, McGraw-Hill Book Co.
61. Broadus, A.E., et al.: Nephrogenous cyclic AMP as a parathyroid function test, *J. Clin. Invest.* 60:771, 1977.
62. Broadus, A.E., et al.: A detailed evaluation of oral phosphate therapy in selected patients with primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:953, 1983.
63. Brunner, H., and Rothmund, M.: Primärer Hyperparathyroidismus, Pancreatitis, und Cholelithiasis, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 98:426, 1973.
64. Bunch, T.W., and Hunder, G.C.: Ankylosing spondylitis and primary hyperparathyroidism, *JAMA* 225:1106, 1973.
65. Burman, K.D., et al.: Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism, *Ann. Intern. Med.* 84:668, 1976.
66. Burnett, C.H., et al.: Hypercalcemia without hypercalciuria or hypophosphatemia, calcinosis, and renal insufficiency: syndrome following prolonged intake of milk and alkali, *N. Engl. J. Med.* 240:787, 1949.
67. Caffey, J.: Chronic poisoning due to excess of vitamin A: description of clinical and roentgen manifestations in seven infants and young children, *Am. J. Roentgenol.* 65:12, 1951.
68. Calandra, D.B., et al.: Parathyroid cysts: a report of 11 cases including two associated with hyperparathyroid crises, *Surgery* 94:887, 1984.
69. Cameron, J.L., Zuidema, G.D. and Margolis, S.: A pathogenesis for alcoholic pancreatitis, *Surgery* 77:754, 1975.
70. Canale, D.D., and Donahedian, B.K.: Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:739, 1975.
71. Cantarow, A., Stewart, H.L., and Houzel, E.L.: Experimental acute hyperparathyroidism: morphologic changes, *Endocrinology* 22:13, 1939.
72. Canterbury, J.M., Levey, G.S., and Reiss, E.: Activation of renal cortical adenylate cyclase by circulating immunoreactive parathyroid hormone fragments, *J. Clin. Invest.* 53:534, 1973.
73. Carlson, H.E., Levine, G.A., and Goldberg, N.J.: Hyperprolactinemia in multiple endocrine adenomatosis, type 1, *Arch. Intern. Med.* 138:1807, 1978.
74. Carone, F.A., et al.: The effects upon the kidney of transient hypercalcemia induced by parathyroid extract, *Am. J. Pathol.* 36:77, 1960.
75. Carroll, P.R., and Clark, O.H.: Milk alkali syndrome: does it exist and can it be differentiated from primary hyperparathyroidism? *Ann. Surg.* 197:427, 1983.
76. Castleman, B.: Tumors of the parathyroid glands. In Castleman, B., and Roth, S.L., editors: *Atlas of tumor pathology*, Sec. 4, Fasc 15, Washington, Armed Forces Institutes of Pathology, National Research Council, 1978.
77. Castleman, B., and McNeely, B.U., editors: *Case records of Massachusetts General Hospital*, N. Engl. J. Med. 285:1422, 1971.
78. Castleman, B., Scully, R.E., and McNeely, B.U., editors: *Case records of Massachusetts General Hospital (Case 8-1974)*, N. Engl. J. Med. 290:504, 1974.
79. Castro, J.H., Genuth, S.M., and Klein, L.: Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism, *Metabolism* 24: 839, 1975.
80. Cervi-Skinner, S.J.: Lithium carbonate-induced hypercalcemia, *West. J. Med.* 127:527, 1977.
81. Chapuy, M.C., et al.: Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastasis, *J. Clin. Invest.* 65:1243, 1980.
82. Charbonneau, J.W., et al.: High-resolution ultrasound-guided percutaneous needle biopsy and intraoperative ultrasonography of a cervical parathyroid adenoma in a patient with persistent hyperparathyroidism, *Mayo Clinic Proc.* 58:497, 1983.
83. Chohal, I.N., et al.: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects, *N. Engl. J. Med.* 310:1221, 1984.
84. Chong, G.C., et al.: Medullary carcinomas of the thyroid gland, *Cancer* 35:695, 1975.
85. Christenson, T.: Lithium, hypercalcemia, and hyperparathyroidism, *Lancet* 2:144, 1976.
86. Christenson, T., Hellstrom, K., and Weigle, B.: Blood pressure in subjects with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism detected in a health screening program, *Eur. J. Clin. Invest.* 7:109, 1977.
87. Christenson, T., et al.: Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm, *Acta Med. Scand.* 200:131, 1976.
88. Christiansen, J.: Gastric secretion of pepsin in patients with primary hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenomas, *Scand. J. Gastroenterol.* 8:337, 1973.

89. Christiansen, J.: Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, *Scand. J. Gastroenterol.* 8:111, 1974.
90. Christiansen, J., and Aagaard, P.: Gastric secretion of calcium and inorganic phosphorus in patients with primary hyperparathyroidism, *Scand. J. Gastroenterol.* 6:568, 1971.
91. Christiansen, J., and Aagaard, P.: Parathyroid adenoma and gastric acid secretion, *Scand. J. Gastroenterol.* 7:445, 1972.
92. Clark, L., and Smith, M.R.: Effects of hypervitaminosis A and D in skeletal metabolism, *J. Br. Chem.* 239:1266, 1964.
93. Clark, O.H.: Hyperparathyroidism due to primary cystic parathyroid hyperplasia, *Arch. Surg.* 113: 748, 1978.
94. Clark, O.H.: Parathyroid cysts, *Am. J. Surg.* 135:395, 1978.
95. Clark, O.H.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, *JAMA* 244:2413, 1980.
96. Clark, O.H.: Method for diagnosing the cause of hypercalcemia. In Najarian, J.S., and Delaney, J.S., editors: *Endocrine surgery, Book 2*, Miami, FL, 1981, Symposia Specialists, p. 201.
97. Clark, O.H.: Parathyroid localization, *Med. Times* 100:95, 1982.
98. Clark, O.H., and Arnaud, C.D.: Hyperparathyroidism: incidence, diagnosis, and problems. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, New York, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 143.
99. Clark, O.H., and Goldman, L.: Prophylactic subtotal parathyroidectomy should be discouraged. In Varco, R.L., and Delaney, J.P., editors: *Controversy in surgery*, Philadelphia, 1976, W.B. Saunders Co., p. 83.
100. Clark, O.H., Gooding, G.A.W., and Ljung, B.M.: Localization of parathyroid adenoma by ultrasonography and aspiration biopsy cytology, *West. J. Med.* 135:154, 1981.
101. Clark, O.H., Hunt, T.K., and Way, L.: Recurrent hyperparathyroidism, *Ann. Surg.* 184:391, 1976.
102. Clark, O.H., and Taylor, S.: Persistent and recurrent hyperparathyroidism, *Br. J. Surg.* 50:555, 1971.
103. Clark, O.H., and Way, L.W.: The hypercalcemic syndrome: hyperparathyroidism. In Friesen, S., editor: *Surgical endocrinology: Clinical syndromes*, 1978, pp. 237-264.
104. Clark, O.H., et al.: Localization procedures in patients requiring reoperation for hyperparathyroidism, *World J. Surg.* 8:486, 1984.
105. Clubb, J.S., Posen, S., Neale, F.C.: Disappearance of a serum paraprotein after parathyroidectomy, *Arch. Intern. Med.* 114:616, 1964.
106. Coburn, J.W., et al.: The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure, *Arch. Intern. Med.* 124:302, 1960.
107. Coe, F.L., et al.: Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria, *J. Clin. Invest.* 32:134, 1973.
108. Copan, M., et al.: Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism, *Am. J. Med.* 65:953, 1978.
109. Condon, J.R., et al.: The aetiology of hypocalcemia in acute pancreatitis, *Br. J. Surg.* 68:115, 1975.
110. Cope, C.L.: Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalosis, *Clin. Sci.* 2:287, 1936.
111. Cope, O.: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital, *N. Engl. J. Med.* 274:1174, 1966.
112. Cope, O., and Donaldson, C.A.: Relation of thyroid and parathyroid glands to calcium and phosphorus metabolism: study of a case with coexistent hypoparathyroidism and hyperthyroidism, *J. Clin. Invest.* 16:329, 1937.
113. Cope, O., Nardi, C.L., and Castleman, B.: Carcinoma of the parathyroid glands: four cases among 148 patients with hyperparathyroidism, *Ann. Surg.* 138:661, 1953.
114. Cope, O., et al.: Pancreatitis: a diagnostic clue to hyperparathyroidism, *Ann. Surg.* 145:857, 1957.
115. Cope, O., et al.: Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity with surgery of hyperparathyroidism, *Ann. Surg.* 148:375, 1958.
116. Cope, O., et al.: Vicissitudes of parathyroid surgery: trials of diagnosis and management in 51 patients with a variety of disorders, *Ann. Surg.* 154:451, 1961.
117. Cornbleet, M., Bondy, P.K., and Powles, T.J.: Fatal irreversible hypercalcemia in breast cancer, *Br. Med. J.* 1:145, 1977.
118. Creutzfeldt, W., et al.: Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly, and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumor of the pancreas, *Eur. J. Clin. Invest.* 1:146, 1971.
119. Crumb, C.K., et al.: Effects of volume expansion, purified parathyroid extract, and calcium on renal bicarbonate absorption in the dog, *J. Clin. Invest.* 54:1287, 1974.
120. David, N.J., Verner, J.V., and Engel, F.L.: The diagnostic spectrum of hypercalcemia, *Am. J. Med.* 33:88, 1963.
121. Davies, D.R., Dent, C.E., and Ives, D.R.: Successful removal of single metastases in recurrent parathyroid carcinoma, *Br. Med. J.* 1:397, 1973.
122. Davies, D.R., Dent, C.E., and Wilcox, A.: Hyperparathyroidism and steatorrhea, *Br. Med. J.* 3:1133, 1956.
123. Davis, H.L., Jr., et al.: Hypercalcemia complicating breast cancer: clinical features and management, *Oncology* 28:126, 1973.
124. De Wesselow, O.L.V., and de Wardener, H.E.: Carcinoma of the parathyroid gland with hyperparathyroidism, *Lancet* 1880, 1949.

125. Deftos, L.J., and Neer, R.: Medical management of hypercalcemia of malignancy. In Greger, W.P., editor: *Annual review of medicine*, Palo Alto, Calif., 1974, Annual Review, Inc., p. 323.
126. Dekker, A., Watson, C.E., and Barnes, E.L.: The pathological assessment of primary hyperparathyroidism and its impact on therapy. *Ann. Surg.* 190:671, 1970.
127. Dent, C.E., and Harper, C.M.: Plasma-alkaline-phosphatase in normal adults and in patients with primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1:550, 1963.
128. Dent, C.E., and Watson, L.: The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism. *Lancet* 2:682, 1968.
129. Dent, R., et al.: Hyperparathyroidism: gastric acid secretion and gastrin. *Ann. Surg.* 176:360, 1972.
130. Dimich, A.S., et al.: Idiopathic periostitis with hypercalcemia. *Am. J. Med.* 42:828, 1967.
131. Donegan, W.L., and Spiro, H.M.: Parathyroids and gastric secretion. *Gastroenterology* 38:750, 1960.
132. Donowitz, M., et al.: Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 83: 778, 1975.
133. Doppman, J.L., et al.: Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology* 146:31, 1983.
134. Downie, W.W., et al.: Hypercalcemic crises as presentation of Addison's disease. *Br. Med. J.* 1:145, 1977.
135. Drivas, G., Ward, M., and Kerr, D.: Immobilization hypercalcemia in patients on regular hemodialysis. *Brit. Med. J.* 3:468, 1975.
136. Duarte, C.G., et al.: Thiazide-induced hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 284:838, 1971.
137. Edis, A.J., Purnell, D.C., and van Heerden, J.A.: The undescended parathyroid: an occasional cause of failed neck exploration for hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 190:64, 1970.
138. Edis, A.J., van Heerden, J.A., and Schulz, D.A.: Results of subtotal parathyroidectomy for primary chief cell hyperplasia. *Surgery* 86:462, 1979.
139. Edis, A.J., et al.: "Conservative" versus "liberal" approach to parathyroid neck exploration. *Surgery* 84:466, 1977.
140. Edmondson, H.A., and Berne, C.J.: Calcium changes in acute pancreatic necrosis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 79:240, 1944.
141. Edmondson, H.A., and Fields, I.: Relation of calcium and lipids to acute pancreatic necrosis. *Arch. Intern. Med.* 69:177, 1942.
142. Edmondson, H.A., et al.: Calcium, potassium, magnesium, and amylase disturbances in acute pancreatitis. *Am. J. Med.* 12:34, 1952.
143. Eisenberg, E.: Effect of serum calcium level and parathyroid extracts on phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients. *J. Clin. Invest.* 44:942, 1965.
144. Eisenberg, E.: Effect of intravenous phosphate on serum strontium and calcium. *N. Engl. J. Med.* 283:889, 1970.
145. Elias, E.G., and Evans, J.T.: Hypercalcemic crises in neoplastic diseases: management with mithramycin. *Surgery* 71:631, 1972.
146. Ellis, C., and Nicoloff, D.M.: Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Arch. Surg.* 96:114, 1963.
147. Ellis, H.A., Floyd, M., and Herbert, F.K.: Recurrent hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 24:598, 1971.
148. Elomaa, L., et al.: Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1:146, 1983.
149. Engfeldt, B., Gardell, S., and Hellstrom, J.: Effect of experimentally induced hyperparathyroidism on renal function and structure. *Acta Radiol.* 29:15, 1958.
150. Engfeldt, B., Gardell, S., and Lergergren, C.: Studies of renal function and structure in experimental hyperparathyroidism. *Acta Chir. Scand.* 183:137, 1962.
151. Engle, M.B.: Mobilization of aneuprotein by parathyroid extract. *Arch. Pathol.* 83:339, 1952.
152. Erdheim, J.: Zur normalen und pathologischen histologie der glandula thyroidea, parathyroidea, und hypophysis. *Beitr. Pathol. Anat.* 33:158, 1903.
153. Estep, H., et al.: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 842, 1969.
154. European PTII study group (EPSCG): Interlaboratory comparison of radioimmunological parathyroid hormone determination. *Eur. J. Clin. Invest.* 8:149, 1978.
155. Falko, J.M., et al.: Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch. Intern. Med.* 136:887, 1975.
156. Farrugia, R., et al.: Diagnostic chief cell lipid differences in hyperfunctioning parathyroids: morphometric confirmation. *Lab. Invest.* 46:23A, 1982.
157. Ferlin, G., et al.: Parathyroid scintigraphy with a new double-tracer (^{90}Tl -201 Tl) technique. *J. Endocrinol. Invest.* 5:101, 1982.
158. Ferris, T.F., et al.: Renal potassium wasting induced by vitamin D. *J. Clin. Invest.* 41:1222, 1962.
159. Fialkow, P.J., et al.: Multicellular origin of parathyroid adenomas. *N. Engl. J. Med.* 297:696, 1977.
160. Fischer, J.A., Bhui, J.W., and Binswanger, U.: Acute parathyroid hormone response to cinchophen in vivo. *J. Clin. Invest.* 52:2434, 1973.
161. Flye, M.W., and Brennan, M.F.: Surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *Ann. Surg.* 193:425, 1981.
162. Foley, T.P., Jr., et al.: Familial benign hypercalcemia. *J. Pediatr.* 81:1060, 1972.
163. Fontaine, O., Pavlovitch, H., and Balan, S.: 25 hydroxycholecalciferol metabolism in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 102:1822, 1978.
164. Frame, B., et al.: Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A. *Ann. Intern. Med.* 80:44, 1974.

105. Fraser, D.L.: Hypophosphatasia, *Am. J. Med.* 23:730, 1957.
106. Fraser, D.R., and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite, *Nature* 228:764, 1970.
107. Frayha, R.A., et al.: Familial parathyroid carcinoma, *Lab. Med. J.* 25:280, 1972.
108. Freeman, J.B., Sherman, B.M., and Mason, E.E.: Cervical thymectomy, *Arch. Surg.* 3:359, 1978.
109. Friedman, J., and Raisz, L.G.: Thyrocalcitonin: inhibitor of bone resorption in tissue culture, *Science* 150:1465, 1965.
110. Friedman, W.F., and Roberts, W.C.: Vitamin D and supraventricular aortic stenosis syndrome, *Circulation* 34:77, 1966.
111. Fucik, R.F., et al.: Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:152, 1975.
112. Gabriel, R., Joekes, A.M., and Orton, E.: Hypervitaminosis D, anemia, and renal failure, *Postgrad. Med. J.* 46:455, 1970.
113. Gallagher, J.C., and Wilkinson, R.: The effect of ethinyloestradiol on calcium and phosphorus metabolism of post-menopausal women with primary hyperparathyroidism, *Clin. Sci. Mol. Med.* 45:785, 1973.
114. Galsako, C.S.B., et al.: The effect of prostaglandin synthesis inhibitors and diphosphonates on tumor induced osteolysis, *Br. J. Surg.* 67:493, 1980.
115. Ganguli, P., et al.: Antral-gastrin hyperplasia in peptic ulcer disease, *Lancet* 1:583, 1974.
116. Garabedian, M., et al.: Control of 25-hydroxycalciferol metabolism by parathyroid glands, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 60:1673, 1973.
117. Gardner, B., et al.: Calcium and phosphate metabolism in patients with disseminated breast cancer: effect of androgens and of prednisone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23:1115, 1963.
118. Geelhoed, G.W., Krudy, A.G., and Doppman, J.L.: Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism treated by transcatheter staining with contrast agent, *Surgery* 94:849, 1983.
119. Goldbloom, R.B., Gillin, D.A., and Prasad, M.: Hereditary parathyroid hyperplasia: a surgical emergency of early infancy, *Pediatrics* 60:514, 1972.
120. Golden, A., Canany, J.L., and Kenwin, D.M.: Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the parathyroid glands, *Am. J. Med.* 38:562, 1965.
121. Goldman, L., Gordon, G.S., and Roof, B.S.: The parathyroids: current problems in surgery, Chicago, Ill., 1971, Year Book Medical Publishers Inc., pp. 1-84.
122. Goltzman, D., et al.: Discordant disappearance of bioactive and immunoreactive parathyroid hormone after parathyroidectomy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:70, 1984.
123. Gooding, G.A.W., et al.: Parathyroid aspiration biopsy via ultrasound guidance in hyperparathyroid patients with prior parathyroid or thyroid surgery, *Radiology* (in press.)
124. Grmelius, L., et al.: Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. In Sommers, S., and Rosen, P.P., editors: *Pathology annual*, Part 2, Vol. 16, New York, 1981, Appleton-Century-Crofts, pp. 1-24.
125. Guerra, I.E., et al.: Prediction of radiographic severity of renal osteodystrophy by serum values, *Int. Urol. Nephrol.* 12:65, 1980.
126. Haddad, J.E., and Chyu, K.J.: Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycalciferol, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33:992, 1971.
127. Hajjar, E.T., and Jaber, R.: Hypercalcemia in pheochromocytoma, *J. Med. Liban.* 26:269, 1973.
128. Haldemann, B., et al.: Renal function and blood levels of divalent ions in acute pancreatitis, *Min. Elect. Metab.* 3:190, 1980.
129. Harris, W.H., and Henney, R.D.: Skeletal renewal and bone disease, *N. Engl. J. Med.* 280:193, 1969.
130. Harrison, M.T., Harden, R. McG., and Alexander, W.D.: Some effects of parathyroid hormone in thyrotoxicosis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24:214, 1964.
131. Haverbach, B.J., et al.: Trypsin, trypsinogen, and trypsin inhibitor in human pancreatic juice, *Am. J. Med.* 39:424, 1960.
132. Heath, H., III, Hodgson, S.F., and Kennedy, M.A.: Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community, *N. Engl. J. Med.* 302:189, 1980.
133. Heath, H., III, and Purnell, D.C.: Urinary cyclic 3',5'-adenosine monophosphate responses to exogenous and endogenous parathyroid hormone in familial benign hypercalcemia and primary hyperparathyroidism, *J. Lab. Clin. Med.* 96:924, 1980.
134. Hedman, I., et al.: A clinical evaluation of radiation-induced hyperparathyroidism based on 148 surgically treated patients, *World Surg.* 8:96, 1984.
135. Hellstrom, J.: Hyperparathyroidism and gastrointestinal ulcer, *Acta Chir. Scand.* 116:207, 1958.
136. Hellstrom, J., Birke, G., and Edvall, C.A.: Hypertension in hyperparathyroidism, *Br. J. Urol.* 30:13, 1958.
137. Hendrix, J.Z.: Abnormal skeletal mineral metabolism in sarcoidosis, *Ann. Intern. Med.* 64:797, 1966.
138. Henke, J.A., Thompson, N.W., and Kauter, H.: Immobilization hypercalcemic crises, *Arch. Surg.* 110:321, 1975.
139. Henriksson, C.: Acute hyperparathyroidism and acute pancreatitis, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 50:42, 1960.
140. Heuser, W.: Metastatic calcifications in organs of dog after injection of parathyroid extract, *Arch. Pathol.* 3:14, 1927.
141. Hochrager, E.L., and David, D.S.: Acute pancreatitis secondary to calcium infusion in a dialysis patient, *Arch. Surg.* 109:218, 1974.
142. Hodgson, S.F., and Heath, H. III: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: treat or follow, *Mayo Clin. Proc.* 56:521, 1981.

209. Hoffman, E.: The Chvostek sign: a clinical study, *Am. J. Surg.* 96:33, 1958.
210. Hollander, D.: Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D₃ in pharmacological concentrations, *Am. J. Clin. Nutr.* 29:970, 1976.
205. Holmers, E.C., Morton, L., and Ketchum A.S.: Parathyroid carcinomas: a collective review, *Ann. Surg.* 169:631, 1969.
206. Hornum, I., and Traushol, I.: Observations on different calcium metabolic patterns in sarcoidosis, *Acta Med. Scand.* 200:341, 1976.
207. Howard, J.E., and Meyer, R.J.: Intoxication with vitamin D, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 8:895, 1948.
208. Howard, J.E., et al.: Hyperparathyroidism: case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma, and study of incidence of necrosis of parathyroid adenomas, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 13:997, 1953.
209. Hsu, F.S.F., et al.: Rapid localization of parathyroid tumors by selective venous catheterization and parathyroid hormone bioassay, *Surgery* 94:873, 1983.
210. Hughes, W.S., et al.: The relationship between serum gastrin, parathyroid hormone, and calcium, *Clin. Res.* 18:607, 1970.
211. Hyman, L.R., et al.: Immobilization hypercalcemia, *Am. J. Dis. Child.* 124:723, 1972.
212. Imrie, C.W., et al.: Parathyroid hormone and calcium homeostasis in acute pancreatitis, *Br. J. Surg.* 65:717, 1978.
213. Jacobs, T.P., et al.: Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate, *Ann. Intern. Med.* 94:312, 1981.
214. James, D.G., et al.: A tale of two cities: a comparison of sarcoidosis in London and New York, *Arch. Intern. Med.* 123:187, 1969.
215. Jennison, J.: Observations made on group of employees with duodenal ulcer, *Am. J. Med. Sci.* 196:654, 1938.
216. Johannesson, A.J., and Ratz, L.C.: Effects of low medium magnesium concentration on bone resorption in response to parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in organ culture, *Endocrinology* 113:2294, 1983.
217. Johannesson, H., and Werner, I.: Dysproteinemia, malignancy, and hyperparathyroidism, *Ann. Intern. Med.* 83:121, 1975.
218. Johannesson, H., et al.: Gastric secretion in hyperparathyroid subjects before and after parathyroid surgery, *Uppsala J. Med. Sci.* 79:155, 1974.
219. Johnson, D.C., and Stiel, J.N.: Pancreatitis following parathyroid surgery, *Med. J. Aust.* 2:25, 1977.
220. Johnson, R.D., and Conn, J.W.: Hyperparathyroidism with a long period of normocalcemia, *JAMA* 210:2063, 1969.
221. Jones, K.L., and Smith, D.W.: The Williams elin facies syndrome, *J. Pediatr.* 86:718, 1975.
222. Jung, A.: Comparison of two parental diphosphonates in hypercalcemia of malignancy, *Am. J. Med.* 72:221, 1982.
223. Jung, A., et al.: Inhibition by two diphosphonates of bone lysis in tumor-conditioned media, *Cancer Res.* 41:3233, 1981.
224. Jung, A., et al.: Use of dichloromethylene diphosphonate in metastatic bone disease, *N. Engl. J. Med.* 308:1499, 1983.
225. Kammerman, S., and Canfield, R.E.: Effect of porcine calcitonin on hypercalcemia in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31:70, 1970.
226. Kane, M.G., O'Driscoll T.M., and Kress, G.J.: Production of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide, *N. Engl. J. Med.* 309:1482, 1983.
227. Kanis, J.A., and Russell, R.E.G.: Rate of reversal of hypercalcemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1 alpha-hydroxylated derivatives, *Br. Med. J.* 1:78, 1977.
228. Kaplan, E.L., et al.: Postoperative hypoparathyroidism diagnosis and management. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, New York, 1983, Churchill Livingstone Inc., p. 262.
229. Kaplan, R.A., et al.: Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:415, 1976.
230. Kasdon, E.J., et al.: Surgical pathology of hyperparathyroidism, *Am. J. Surg. Pathol.* 5:381, 1981.
231. Katz, C.M., and Tzagouris, M.L.: Chronic adult hypervitaminosis A with hypercalcemia, *Metabolism* 21:1171, 1972.
232. Keating, F.R., Jr., et al.: The relations of age and sex to the distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase total proteins, albumin, and blood urea, *J. Lab. Clin. Med.* 73:825, 1969.
233. Kellett, H.A., MacLaren, I.F., and Toft, A.D.: Gout and pseudogout precipitated by parathyroidectomy, *Scott. Med. J.* 27:250, 1982.
234. Kelley, W.N., et al.: A specific enzyme defect in gout, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 57:1735, 1967.
235. Kelly, T.R.: Relationship of hyperparathyroidism to pancreatitis, *Arch. Surg.* 97:267, 1968.
236. Kenny, F.M., et al.: Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalcemia of infancy, *J. Pediatr.* 82:531, 1963.
237. Kerins, C., and Said, S.I.: Hyperglycemic and glycogenolytic effects of vasoactive intestinal polypeptide, *Proc. Soc. Exp. Ther. Med.* 142:1014, 1973.
238. Kesteloot, H., and Geboers, J.: Calcium and blood pressure, *Lancet* 1:813, 1982.
239. Keynes, W.M., and Caird, F.I.: Hypocalcemic primary hyperparathyroidism, *Br. Med. J.* 1:208, 1970.
240. Kim, H., et al.: Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Invest.* 59:2596, 1971.

241. Kivirikko, K.I.: Urinary excretion of hyaluronic acid in health and disease, *Int. Rev. Connect. Tissue Res.* 5:93, 1970.
242. Kleeman, C.R., et al.: Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115:29, 1964.
243. Knoedel, J.P.: The pathophysiology and chemical characteristics of severe hypophosphatemia, *Arch. Intern. Med.* 137:203, 1977.
244. Kramer, W.M.: Association of parathyroid hyperplasia with neoplasia, *Am. J. Clin. Pathol.* 53:275, 1970.
245. Krook, L.: On the etiology of "primary parathyroid hyperplasia," *Rev. Can. Biol.* 24:63, 1965.
246. Kukreja, S.C., et al.: Pheochromocytoma causing excessive parathyroid hormone production and hypercalcemia, *Ann. Intern. Med.* 79:939, 1973.
247. Kukreja, S.C., et al.: Effect of adrenergic agents on parathyroid hormone secretion in man, *Clin. Res.* 22:473, 1974.
248. Labhardt, A.: *Klinik der inneren Sekretion unter Mitarbeit von G.R. Constan.* Berlin, 1957, Springer, p. 845.
249. Lafferty, F.W.: Pseudohyperparathyroidism, *Medicine (Baltimore)* 45:247, 1966.
250. Lafferty, F.W.: Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests, *Arch. Intern. Med.* 141:1761, 1981.
251. Lancer, S.R., et al.: The effect of growth hormone on parathyroid function in rats, *Endocrinology* 98:1289, 1976.
252. Larmi, T.K.I., et al.: Parathyroid carcinoma: a case report, *Acta Chir Scand.* 142:471, 1976.
253. Law, W.M., et al.: Vitamin D metabolism in familial benign hypercalcemia (hypocalcemic hypercalcemia) differs from that in primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:744, 1984.
254. Lev, D.B.N., Zawada, E.T., and Kleeman, C.R.: The pathophysiology and clinical aspects of hypercalcemic disorders, *West. J. Med.* 129:278, 1978.
255. Lee, J.C., et al.: Hypercalcemia in disseminated coccidiomycosis, *N. Engl. J. Med.* 297:431, 1977.
256. Lerman, J., Jr., and Donatelli, A.A.: Calcium intoxication due to primary hyperparathyroidism, *Ann. Intern. Med.* 80:447, 1964.
257. Lewis, T.: Trousseau's phenomenon in tetany, *Clin. Sci.* 4:361, 1942.
258. Li Volsi, V.A., and Feind, C.R.: Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma, *Cancer* 38:1391, 1976.
259. Lick, R.F., Hart, W., and Gurtner, T.: Ulcus ventriculi bei Medikamentosem Pseudohyperparathyroidismus durch AT 10, *Med. Klin.* 59:1267, 1964.
260. Lief, P.D., et al.: Sarcoidosis and primary hyperparathyroidism: An unusual association, *Am. J. Med.* 47:825, 1969.
261. Linden, V.: Vitamin D and the heart, *Compr. Ther.* 1:34, 1975.
262. Linos, D.A., et al.: Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease, *Arch. Surg.* 113:384, 1978.
263. Ljunghall, S., and Akerstrom, G.: Urate metabolism in primary hyperparathyroidism, *Urol. Int.* 37:73, 1982.
264. Ljunghall, S., and Hedstrand, H.: Serum phosphate inversely related to blood pressure, *Br. Med. J.* 1:553, 1977.
265. Liach, F., Felsenfeld, A.J., and Haussler, M.R.: The pathophysiology of altered calcium in rhabdomyolysis-induced acute renal failure, *N. Engl. J. Med.* 305:117, 1981.
266. Loeb, R.F.: Chemical changes in blood in Addison's disease, *Science* 76:420, 1932.
267. Low, J.C., et al.: Ionic calcium determination in primary hyperparathyroidism, *JAMA* 223:152, 1973.
268. Lowe, C.E., Bird, E.D., and Thomas, W.C.: Hypercalcemia in myxedema, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23:261, 1962.
269. Lowe, D.K., et al.: Hyperparathyroidism and pregnancy, *Am. J. Surg.* 145:611, 1983.
270. Lueg, M.C.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism, *Hosp. Pract.* 17:29, 1982.
271. Lumb, G.A., Mawer, E.B., and Stanbury, S.W.: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure, *Am. J. Med.* 59:421, 1971.
272. Madvig, P., Young, G., and Marcus, R.: Assessment of adenosine 3'-monophosphate excretion and an oral calcium tolerance test in the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:490, 1984.
273. MacIntyre, I.: Calcitonin: an introductory review. In Taylor, S., editor: *Calcitonin proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C cells*, London, 1968, William Heinemann.
274. Makhlouf, G.M., Said, S.I., and Yau, W.M.: Interplay of vasoactive intestinal peptide (VIP) and synthetic VIP fragments with secretin, and octapeptide of cholecystokinin (OCTA-CCK), on pancreatic and biliary secretion, *Gastroenterology* 66:737, 1974.
275. Mallette, L.E., et al.: Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism, *Am. J. Med.* 57:642, 1974.
276. Mallette, L.E., et al.: Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features, *Medicine (Baltimore)* 53:127, 1974.
277. Mallette, L.E., et al.: Factors that influence the assessment of parathyroid graft function, *Ann. Surg.* 199:192, 1984.
278. Mandl, P.: Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Osteitis Fibrosa, *Arch. Klin. Chir.* 143:1, 1926.
279. Manios, S.G., and Atener, L.: A study of vitamin D metabolism in idiopathic hypercalcemia of infancy, *Acta Paediatr. Scand.* 55:600, 1966.
280. Mannix, H.: Primary hyperparathyroidism in children, *Am. J. Surg.* 129:528, 1975.

291. Mansour, K.A., and Letton, A.H.: Adenocarcinoma of the parathyroid gland: review of the literature and report of one case. *Am. Surg.* 33:373, 1967.
292. Marcus, R., Melvig, P., and Young, G.: Aggravated changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:223, 1984.
293. Marshall, J.P., Winnacker, J.L., and Anast, C.S.: Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis. *Clin. Res.* 22:618A, 1974.
294. Martin, L., and Canseco, J.D.: Pancreatic calcinosis. *JAMA* 135:1055, 1947.
295. Marx, S.J., et al.: An association between neonatal severe primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuria in 300 patients. *N. Engl. J. Med.* 306:257, 1982.
296. Marx, S.J., et al.: Familial hypocalciuric hypercalcemia. *N. Engl. J. Med.* 307:416, 1982.
297. Mather, H.C.: Hyperparathyroidism with normal serum calcium. *Br. Med. J.* 2:424, 1953.
298. McCarron, D.A., Morris, C.D., and Cole, C.: Dietary calcium in human hypertension. *Science* 217:267, 1982.
299. McDermott, M.T., et al.: Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:936, 1983.
300. McGeown, M.G., and Montgomery, D.A.D.: Multiple myelomatosis stimulating hyperparathyroidism. *Br. Med. J.* 1:86, 1956.
301. McGuigan, J.E., Colwell, J.A., and Franklin, J.: Effect of parathyroidectomy on hypercalcemic hypersecretory peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 66:269, 1974.
302. McMahon, M.J., et al.: Parathyroid function during acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 69:95, 1982.
303. McMillan, D.E., and Freeman, R.B.: The milk alkali syndrome: a study of the acute disorder with comments on the development of the chronic condition. *Medicine* 44:485, 1965.
304. Meakins, J.L., et al.: Total parathyroidectomy: parathyroid hormone levels and supernumerary glands in hemodialysis patients. *Clin. Invest. Med.* 7:21, 1984.
305. Meltzer, L.E., et al.: Acute pancreatitis secondary to hyperkalemia of multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 57:1008, 1962.
306. Meunier, P.J., et al.: Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on Paget's disease of bone. *Lancet* 2:489, 1979.
307. Meyers, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease. *AMA Arch. Surg.* 80:308, 1960.
308. Mieber, W.C., Jr., Thibaut, Y., and Frame, B.: Primary hyperparathyroidism: a diagnostic challenge. *Arch. Intern. Med.* 107:361, 1961.
309. Miller, S.S., et al.: Parathyroid function in patients with pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 82:372, 1975.
310. Mintz, D.H., et al.: Hyperuricemia in hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 268:116, 1961.
311. Minter, C.G., Keynes, W.M., and Cope, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 266:265, 1962.
312. Mizrahi, A., London, R.D., and Gribetz, D.: Neonatal hypocalcemia: its causes and treatment. *N. Engl. J. Med.* 278:1163, 1968.
313. Monchik, J.M., et al.: Parathyroid surgery: the role of chief cell intracellular fat staining with osmium carmine in the intraoperative management of patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 94:877, 1983.
314. Monteleone, J.A., et al.: Transient neonatal hypocalcemia, hypomagnesemia, and high serum parathyroid hormone with maternal hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 82:670, 1975.
315. Morris, R.C., Jr., Nigon, K., and Reed, E.: Evidence that the severity of depletion of inorganic phosphate determines the severity of the disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose-loaded rat. *J. Clin. Invest.* 61:209, 1978.
316. Mueller, H.: Sex, age, and hyperparathyroidism. *Lancet* 1:449, 1969.
317. Mukdowney, F.P., et al.: Ionized calcium levels in normocalcemic hyperparathyroidism. *Ir. J. Med. Sci.* 142:223, 1973.
318. Mundy, G.R., Wilkinson, R., and Heath, D.: Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. *Am. J. Med.* 74:421, 1983.
319. Mundy, G.R., et al.: Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N. Engl. J. Med.* 290:967, 1974.
320. Mundy, G.R., et al.: Evidence for the secretion of an osteoclast-stimulating factor in myeloma. *N. Engl. J. Med.* 291:1041, 1974.
321. Murphy, D.L., et al.: Hypercalcemia and gastric secretion in man. *J. Appl. Physiol.* 21:1607, 1968.
322. Myers, W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease. *AMA Arch. Surg.* 80:308, 1960.
323. Myers, W.P.L.: Studies on serum calcium regulation. *Adv. Intern. Med.* 11:163, 1962.
324. Nadarajah, A., et al.: Calcium metabolism in acromegaly. *Br. Med. J.* 4:797, 1969.
325. Nagor, J.M.: A case of hypothyroidism and nephrocalcinosis. *Arch. Dis. Child.* 30:165, 1955.
326. Naimoli-Lansdowne, J.C., et al.: A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:303, 1982.
327. Newton, N.C., and Senech, M.G.: Hyperfunctioning parathyroid carcinoma. *Med. J. Aust.* 2:219, 1969.
328. Nichols, G., Jr., and Flanagan, B.: Normocalcemic hyperparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 80:314, 1967.
329. Nordin, B.E.: Biochemical aspects of parathyroid function and of hyperparathyroidism. *Adv. Clin. Chem.* 4:275, 1961.

320. Okerlund, M., et al.: High sensitivity pre-operative localization of parathyroid tumors by nuclear imaging in 50 proven cases. *Ann. Surg.* 200:381, 1984.
321. Ostrow, J.D., Blanshard, G., and Gray, S.J.: Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 29:769, 1960.
322. Page, F.: Diagnostic problems: case of malignant melanoma, steatorrhea, Paget's disease, and hyperparathyroidism. *Arch. Middlesex Hosp.* 4:215, 1954.
323. Paloyan, D., Paloyan, E., and Harper, P.V.: Glucagon-induced hypocalcemia. *Metabolism* 16:35, 1967.
324. Paloyan, E., et al.: Inter-relationships between parathyroids and islets of Langerhans. *Fed. Proc. Abst.* 25:494, 1966.
325. Pang, P.K.T., et al.: Structure activity relationship of parathyroid hormone separation of the hypotensive and hypercalcemic properties. *Endocrinology* 112:284, 1983.
326. Parfitt, A.M.: Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 281:55, 1969.
327. Parfitt, A.M.: Surgical, idiopathic, and other varieties of parathyroid hormone-deficient hypoparathyroidism. In DeGroot, L.J., et al., editors: *Endocrinology*. New York, Grune & Stratton Inc., 1979, p. 755.
328. Parfitt, A.M.: Thiazide-induced hypercalcemia in vitamin D-treated hypoparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 77:557, 1972.
329. Parfitt, A.M., and Dent, C.E.: Hyperthyroidism and hypercalcemia. *Q. J. Med.* 39:171, 1970.
330. Patterson, M., et al.: Gastric secretion and chronic hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 90:9, 1969.
331. Peacock, M., Robertson, W.G., and Nordin, B.E.C.: Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. *Lancet* i:384, 1969.
332. Pearse, A.G.E.: The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol. Ann.* 9:27, 1974.
333. Pearse, A.G.E., and Polak, J.M.: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 12:783, 1971.
334. Pearson, A., et al.: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum, and jejunum. *Gut* 11:649, 1970.
335. Pederson, K.O.: Hypercalcemia in Addison's disease. *Acta Med. Scand.* 181:691, 1967.
336. Pont, A.: Multiple endocrine neoplasia syndromes. *West. J. Med.* 132:301, 1980.
337. Popoutzer, M.M., et al.: The acute effect of chlorothiazide on serum-ionized calcium. *J. Clin. Invest.* 55:1285, 1975.
338. Posen, S., Clifton-Bligh, P., and Wilkinson, M.: Paget's disease of bone and hyperparathyroidism: coincidence or causal relationship? *Calcif. Tiss. Res.* 22:107, 1978.
339. Powell, D., et al.: Non-parathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N. Engl. J. Med.* 289:178, 1973.
340. Prinz, R.A., et al.: Radiation-associated hyperparathyroidism: a new syndrome. *Surgery* 82:296, 1977.
341. Punsar, S., and Somer, T.: The milk-alkali syndrome: a report of three illustrative cases and a review of the literature. *Acta Med. Scand.* 173:435, 1966.
342. Purnell, D.C., et al.: Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am. J. Med.* 50:670, 1971.
343. Purnell, D.C., et al.: Treatment of primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 56:800, 1974.
344. Pyrah, L.N., Hodgkinson, A., and Anderson, C.K.: Primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 63:16, 1970.
345. Raisz, L.G., et al.: Inhibition of bone resorption in tissue culture by thyrocalcitonin. In Taylor, S., editor: *Proceedings of symposium on thyrocalcitonin and the C cells*. London, 1968, William Heinemann, pp. 215-222.
346. Raisz, L.G., et al.: Comparison of commercially available parathyroid hormone immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann. Intern. Med.* 91:739, 1979.
347. Ranson, J.: Acute pancreatitis. *Curr. Probl. Surg.* 16:1, 1979.
348. Rasmussen, H., and Bordier, P.: The physiological and cellular basis of metabolic bone disease, edition 1, Baltimore, 1974, Williams & Wilkins, p. 193.
349. Reeder, D.D., et al.: Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. *Ann. Surg.* 172:540, 1970.
350. Reeve, T.S., and Delbridge, L.W.: Pancreatitis following parathyroid surgery. *Ann. Surg.* 195:158, 1982.
351. Reeves, C.D., et al.: Differential diagnosis of hypercalcemia by the chloride/phosphate ratio. *Am. J. Surg.* 130:166, 1975.
352. Reifstein, E.C., Jr., and Albright, T.F.: Paget's disease: its pathologic physiology and the importance of this in the complications arising from fracture and immobilization. *N. Engl. J. Med.* 231:343, 1944.
353. Reiner, M., et al.: Abnormal calcium metabolism in normocalcemic sarcoidosis. *Br. Med. J.* 2:1473, 1976.
354. Reinhold, W.F., Jr.: The surgical treatment of hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 131:917-944, 1950.
355. Reissig, L.M., et al.: Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity. *N. Engl. J. Med.* 300:888, 1983.
356. Reynolds, J.J., et al.: The effect of two diphosphonates on the resorption of mouse calvaria *in vitro*. *Calcif. Tissue Res.* 10:302, 1972.

356. Ribovich, M.L., and DeLuca, H.F.: Intestinal calcium transport: parathyroid hormone and adaptation to dietary calcium. *Arch. Biochem. Biophys.* 175:256, 1976.
357. Riggs, B.L., et al.: The nature of metabolic bone disorder in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:911, 1972.
358. Robertson, C.E., Duff, A.J., and Murino, J.: Hyperparathyroidism with ulcerative colitis. *Br. J. Clin. Pract.* 35:363, 1981.
359. Robertson, G.M., Jr., et al.: Inadequate parathyroid response in acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 294:512, 1976.
360. Rogers, H.M.: Parathyroid adenoma and hypertrophy of the parathyroid glands. *JAMA* 130:22, 1946.
361. Rogers, H.M., et al.: Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer: report of an additional case with special reference to metabolic, gastrointestinal, and vascular manifestations. *Arch. Intern. Med.* 70:307, 1947.
362. Rosenthal, F.D., and Roy, S.: Hypertension and hyperparathyroidism. *Br. Med. J.* 4:396, 1972.
363. Roth, S.I.: Recent advances in parathyroid gland pathology. *Am. J. Med.* 50:612, 1971.
364. Roth, S.I., and Gallagher, M.J.: The rapid identification of "normal" parathyroid glands by the presence of intracellular fat. *Am. J. Pathol.* 84:521, 1976.
365. Roth, S.I., Wang, C.A., and Potts, J.T.: The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum. Pathol.* 6:645, 1975.
366. Rothman, M.: Acute hyperparathyroidism in a patient after initiation of lithium therapy. *Am. J. Psychiatry* 139:362, 1982.
367. Rubin, R.P.: The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol. Rev.* 22:389, 1970.
368. Russell, R.M., et al.: Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N. Engl. J. Med.* 291:435, 1974.
369. Said, S.I., and Mutt, V.: Isolation from porcine intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon. *Eur. J. Biochem.* 28:199, 1972.
370. St. Coar, W.T.: Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism: a review of 45 cases. *Ann. Intern. Med.* 46:102, 1957.
371. Salem, R., and Taylor, S.: Hyperparathyroidism in pregnancy. *Br. J. Surg.* 66:643, 1979.
372. Samra, N.A., et al.: Hypercalcemia in patients with known malignant disease. *Surgery* 80:382, 1976.
373. Sane, A.: Parathyroid transplantation: a review. *Surgery* 95:507, 1984.
374. Schantz, A., and Castleman, B.: Parathyroid carcinoma. *Cancer* 31:600, 1973.
375. Schneeberger, E.E., and Morrison A.B.: Increased susceptibility of magnesium-deficient rats to a phosphate-induced nephropathy. *Am. J. Pathol.* 50:549, 1967.
376. Schurr, M.J., Appel, G.B., and Bilezikian, J.P.: Primary hyperparathyroidism and benign monoclonal gammopathy. *Arch. Intern. Med.* 137:1201, 1977.
377. Scholz, D.A., and Parnell, D.C.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin. Proc.* 56:473, 1981.
378. Scholz, D.A., et al.: Mediastinal hyperfunctioning parathyroid tumors. *Ann. Surg.* 178:173, 1973.
379. Schussler, G.C., Verso, M.A., and Nemiro, T.: Phosphaturia in hypercalcemic breast cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:497, 1972.
380. Schweitzer, U.G., et al.: Sarcoidosis, hypercalcemia, and primary hyperparathyroidism: the vicissitudes of diagnosis. *Am. J. Surg.* 142:499, 1981.
381. Scott, J.T., Dixon, A.S., and Bywaters, E.G.: Association of hyperuricemia and gout with hyperparathyroidism. *Br. Med. J.* 1:1070, 1964.
382. Seegmiller, J.E., Rosenbloom, F.M., and Kelley, W.N.: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 155:1682, 1967.
383. Seegmiller, J.E., et al.: Uric acid production in gout. *J. Clin. Invest.* 40:1304, 1961.
384. Seldin, D.W., and Rector, F.C., Jr.: The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int.* 1:306, 1972.
385. Sell, J.G., et al.: Cholelithiasis in hyperparathyroidism: a neglected manifestation. *Arch. Surg.* 105:369, 1972.
386. Shai, F., et al.: Hypercalcemia in mycobacterial infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:251, 1972.
387. Shane, E., Bequiran, D.C., and Bilezikian, J.P.: Effects of dichloromethylene diphosphonate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 95:283, 1981.
388. Shane, E., and Bilezikian, J.P.: Parathyroid curettoma: a review of 62 patients. *Endocr. Rev.* 3:218, 1982.
389. Shasby, S.M., et al.: Improvement in the anemia of hemodialyzed patients following subtotal parathyroidectomy: evidence for the role of secondary hyperparathyroidism in the etiology of the anemia of chronic renal failure. *Ir. J. Med. Sci.* 14:328, 1978.
390. Shetty, K.R., et al.: Protracted vitamin D intoxication. *Arch. Intern. Med.* 135:986, 1975.
391. Sigurdsson, G., et al.: Stilbesterol diphosphate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *Br. Med. J.* 1:27, 1973.
392. Simeone, J.F., et al.: High-resolution real-time sonography of the parathyroid. *Radiology* 141:745, 1981.

393. Singer, F.R., et al.: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 283:634, 1970.
394. Sipple, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Med.* 31:163, 1961.
395. Smith, F.B., and Cooke, B.T.: Acute fatal hyperparathyroidism. *Lancet* 2:650, 1940.
396. Smith, M.J., and Hey, C.B.: Recurring "red eyes" due to seasonal hypercalcemia. *Postgrad. Med. J.* 53:86, 1976.
397. Spanos, E., et al.: Effect of growth hormone on vitamin D metabolism. *Nature* 273:246, 1978.
398. Spargue, R.G., Kvale, W.F., and Priestly, J.T.: Management of certain hyperfunctioning lesions of adrenal cortex and medulla. *JAMA* 151:629, 1953.
399. Sperling, D., et al.: Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate synthetase in excessive purine production. *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* 17:703, 1972.
400. Spiegel, A.M., et al.: Neonatal primary hyperparathyroidism with autosomal dominant inheritance. *J. Pediatr.* 90:289, 1977.
401. Stark, D.S., et al.: High-resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *Surgery* 94:863, 1983.
402. Stark, D.S., et al.: Parathyroid imaging: comparison of high-resolution CT and high resolution sonography. *AJR* 141:633, 1983.
403. Stark, D.S., et al.: Parathyroid scanning by computed tomography. *Radiology* 148:397, 1983.
404. Steiner, A.L., Goodman, A.D., and Powers, S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 47:371, 1968.
405. Stewart, A.F.: Therapy of malignancy-associated hypercalcemia. *Am. J. Med.* 74:475, 1983.
406. Stewart, A.F., and Brodus, A.E.: Clinical and biochemical differentiation of primary hyperparathyroidism from malignancy-associated hypercalcemia. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. New York, 1983, Churchill Livingstone, Inc., p. 200.
407. Stewart, A.F., et al.: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and non-humoral groups. *N. Engl. J. Med.* 303:1377, 1980.
408. Stewart, A.F., et al.: Calcium homeostasis an example of resorptive hypercalciuria. *N. Engl. J. Med.* 306:1136, 1982.
409. Stoeckle, J.D., Hardy, H.L., and Weber, A.L.: Chronic beryllium disease: long-term follow-up of 60 cases and selective review of the literature. *Am. J. Med.* 46:545, 1969.
410. Stote, R.M., et al.: Hydrochlorothiazide effects on serum calcium and immunoreactive parathyroid hormone concentration. *Ann. Intern. Med.* 77:587, 1972.
411. Strauss, F.H., II, et al.: Five cases of parathyroid lipohyperplasia. *Surgery* 94:801, 1984.
412. Strempel, J.F., and Watson, C.G.: Serum calcium, serum gastrin, and gastric acid secretion before and after parathyroidectomy for hyperparathyroidism. *Surgery* 75:841, 1974.
413. Suh, S.M., et al.: Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J. Clin. Invest.* 58:153, 1973.
414. Suki, W.N., et al.: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N. Engl. J. Med.* 283:836, 1970.
415. Swinton, N.W., Clerkin, E.P., and Flint, L.D.: Hypercalcemia and familial pheochromocytoma: correction after adrenalectomy. *Ann. Intern. Med.* 76:445, 1972.
416. Taft, D.A., et al.: Localization of abnormal parathyroid glands using thallium 201. *Am. J. Surg.* 146:7, 1984.
417. Tanaka, Y., and Deluca, F.A.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch. Biochem. Biophys.* 154:566, 1973.
418. Taylor, N.B., and Caven, W.R.: Effect of adrenalectomy on hypercalcemia in rats. *Am. J. Physiol.* 81:511, 1927.
419. Taylor, R.L., Lynch, H.J., and Wyss, W.A., Jr.: Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis. *Am. J. Med.* 34:221, 1963.
420. Thalassinos, N.C., and Joplin, C.F.: Failure of corticosteroid therapy to correct the hypercalcemia of malignant disease. *Lancet* 2:537, 1970.
421. Thomas, A.N., et al.: Hypercalcemia of metastatic breast cancer. *Surg. Forum* 16:70, 1960.
422. Thompson, N.W., Eckhauser, F.E., and Harness, J.K.: The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgerv* 92:814, 1982.
423. Thompson, N.W., et al.: Hereditary neonatal hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 113:100, 1978.
424. Thorngren, U., Costa, J., and Marx, S.J.: The parathyroid glands in familial hypocalcemic hypercalcemia. *Human Pathol.* 13:229, 1981.
425. Tibblin, S., Bondeson, A.G., and Ljungherg, O.: Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann. Surg.* 195:245, 1982.
426. Tisell, L.E., et al.: Hyperparathyroidism in persons treated with x rays for tuberculous cervical adenitis. *Cancer* 40:846, 1977.
427. Trigoni, C., et al.: Primary hyperparathyroidism: changing trends over 50 years. *Acta Chir. Scand.* 149:675, 1983.
428. Tshilang, K., Oosterwijk, K., and Dounmont-Meyvis, M.: Effects of massive doses of ergocalciferol plus cholesterol on pregnant rats and their offspring. *J. Nutr.* 105:741, 1975.
429. Turbey, W.J., and Passaro, E.: Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison syndrome. *Arch. Surg.* 105:62, 1972.

430. Turchi, J.J., et al.: Hyperparathyroidism and pancreatitis, *JAMA* 190:99, 1962.
431. U.S. National Health Survey: Peptic ulcers reported in interviews, U.S. Public Health Service, Washington, 1960.
432. van Heerden, J.A., et al.: Cancer of the parathyroid glands, *Arch. Surg.* 114:475, 1979.
433. van Heerden, J.A., et al.: Small part ultrasonography in primary hyperparathyroidism, *Ann. Surg.* 195:774, 1982.
434. Venkataraman, P.S., et al.: Secondary hyperparathyroidism and bone disease in infants receiving long-term furosemide therapy, *Am. J. Dis. Child.* 137:1157, 1983.
435. Verdonk, C.A., and Edis, A.J.: Parathyroid "double adenomas": fact or fiction? *Surgery* 90:583, 1981.
436. Vichayatat, A., et al.: Primary hyperparathyroidism and breast cancer, *Am. J. Med.* 61:136, 1976.
437. Walker, J.V., et al.: Histoplasmosis with hypercalcemia, renal failure, and papillary necrosis: confusion with sarcoidosis, *JAMA* 237:1350, 1977.
438. Walser, M., Robinson, B.H., and Duckett, J.W., Jr.: The hypercalcemia of adrenal insufficiency, *J. Clin. Invest.* 42:456, 1963.
439. Wang, C.A.: Discussion of article by Hatfield, P.M.: Palpable neck masses and multiple bone lesions, *JAMA* 215:1808, 1971.
440. Wang, C.A.: The anatomic basis of parathyroid surgery, *Ann. Surg.* 183:271, 1976.
441. Wang, C.A., Castleman, B., and Cope, O.: Surgical management of hyperparathyroidism due to primary hyperplasia, *Ann. Surg.* 195:384, 1982.
442. Wang, C.A., and Rieder, S.U.: A density test for the intraoperative differentiation of parathyroid hyperplasia from neoplasia, *Ann. Surg.* 187:63, 1978.
443. Warkany, J., et al.: Estimation of vitamin D in blood serum, *J. Lab. Clin. Med.* 27:557, 1942.
444. Warren, M.M., Utz, D.C., and Kelalis, P.A.: Concurrence of hypernephroma and hypercalcemia, *Ann. Surg.* 174:863, 1971.
445. Weir, G.C., et al.: The hypocalcemia of acute pancreatitis, *Ann. Intern. Med.* 83:185, 1975.
446. Wellbourn, R.: Discussion of article (p. 851) by Stremple, J.F., and Watson, C.G., *Surgery* 75:841, 1974.
447. Wellbourn, R.B.: Current status of the apudomas, *Ann. Surg.* 185:1, 1977.
448. Wells, S.A., Jr., Ellis, G.J., and Gunnefs, J.C.: Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia, *N. Engl. J. Med.* 295:57, 1976.
449. Wells, S.A., Jr., Leight, G.S., and Ross, A.J.: Primary hyperparathyroidism, *Curr. Probl. Surg.* 17:1, 1980.
450. Wells, S.A., Jr., et al.: Preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid tissue, *Ann. Surg.* 117:93, 1973.
451. Wells, S.A., Jr., et al.: Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia, *Surgery* 81:86, 1977.
452. Werner, Y.: Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands, *Am. J. Med.* 16:363, 1954.
453. Wieland, R.G., et al.: Hypervitaminosis A with hypercalcemia, *Lancet* 1:698, 1971.
454. Wilder, W., Frame, B., and Haubrich, W.: Peptic ulcer in hyperparathyroidism, *Ann. Intern. Med.* 55:885, 1961.
455. Williams, G.A., et al.: Interrelationship of parathyroid and adrenocortical function in calcium homeostasis in the rat, *Endocrinology* 95:707, 1974.
456. Wills, M.R., and McGowan, G.K.: Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcemic states, *Br. Med. J.* 1:1153, 1964.
457. Wilson, S.D., et al.: Does hyperparathyroidism cause hypergastrinemia? *Surgery* 80:231, 1976.
458. Winnecker, J.L., Becker, K.L., and Katz, S.: Endocrine aspects of sarcoidosis, *N. Engl. J. Med.* 278:427, 1968.
459. Winters, J.L., et al.: Hypercalcemia complicating immobilization in the treatment of fractures: a case report, *J. Bone Joint Surg. (Am.)* 48:1182, 1966.
460. Yasuda, K., et al.: Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders, *N. Engl. J. Med.* 292:501, 1975.
461. Yendt, E.R., Quay, G.F., and Garcia, D.A.: The use of thiazides in the prevention of renal calculi, *Can. Med. Assoc. J.* 102:614, 1970.
462. Young, A.E., et al.: Localization of parathyroid adenomas by thallium 201 and technetium 99m subtraction scanning, *Br. Med. J.* 286:1384, 1983.



الباب الثامن

قسط الدرقية الثانوي

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

فرط الدرقية الثانوي

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

ان فرط الدرقية الثانوي لا ينشأ بسبب أي مرض دريقي ذاتي، بل نتيجة لهبوط كلوي مزمن أو سوء الامتصاص malabsorption. وتسبب هاتان الحالتان قصور كلس دموي وتغيرات في الالكتروليتات تؤدي الى زيادة حفر الغدد الدرقية، وزيادة افراز الهورمون الدرقي. وسيتصدر النقاش في هذا الباب على قصور الدرقية الثانوي الناشئ عن الهبوط الكلوي المزمن.

وبالرغم من التقدم الكبير في مفهومنا لأسباب فرط الدرقية الثانوي، فإن عدداً كبيراً من المرضى، ناشئاً عن عدد أكبر يتلقون دياراً دمويّاً أو صفاقياً hemodialysis or peritoneal dialysis مزمناً لمدة طويلة من الزمن، يحتاج الى المعالجة الجراحية. و يوجد فرط الدرقية الثانوي مع درجات مختلفة من فرط التنسج الخلوي الدرقي، لدى معظم، ان لم يكن كل مرضى الهبوط الكلوي المزمن؛ والحافر الأعظم لحدوثه هو قصور الكلس الدموي. ويستجيب معظم مرضى فرط الدرقية الثانوي الى المعالجة الطبية الفعالة (زيادة مستويات الكلس وفيتامين د في المصل وتقليل مستويات الفوسفور المصلية)؛ الا أن قلة منهم (حوالي ٥% الى ١٠%) تحتاج الى المعالجة الجراحية (استئصال دريقي دون الكامل)، وذلك بسبب الأعراض أو المضاعفات الاستقلابية الناشئة عن فرط الدرقية الثانوي.

و ينشأ عند بعض المرضى المصابين بهبوط كلوي مزمن طويل الأمد، فرط دريقي ثلثي tertiary hyperparathyroidism. ويستمر فرط الدرقية هذا عند هؤلاء المرضى، أو يزداد، بالرغم من ازالة الحافر الأولي لحدوث الفرط الدرقي، أي حتى بعد اغتراس كلية ناجح.

المنشأ المرضي لفرط الدرقية الثانوي

PATHOGENESIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

يجب أن نفهم الآلية المتورطة في المنشأ الامراضي لهذه الحالة، حتى نعرف كيف نمنع فرط الدرقية الثانوي، وكيف نعالج المرضى المصابين به. والقاسم المشترك الأعظم

عند مرضى فرط الدرقية الثانوي، في أي لحظة معينة من تاريخهم المرضي، هو قصور الكلس الدموي. ويفترض أن السبب في ذلك هو زيادة افراز الهورمون الدرقي المعاكض، الذي يصحح هذه الحالة جزئياً. وإن زيادة افراز الهورمون الدرقي عند مرضى فرط الدرقية الثانوي، هي نتيجة أولية لحفز الغدد الدرقية المستمر، حتى يبقى مستوى الكلس المصلي عادياً. والعوامل الأخرى التي قد تكون متورطة أيضاً، هي تغير مستويات الفوسفات المصلية ومستقبلات فيتامين د غير العادية.

العوامل التي تسهم في حدوث فرط الدرقية الثانوي Factors contributing to the development of secondary hyperparathyroidism

إن العوامل المتورطة في حدوث فرط الدرقية الثانوي التي يبدو أنها تلعب دوراً في استمرار هذا الاضطراب هي الآتي * :

١. قصور الكلس الدموي.
 ٢. احتباس الفوسفات وفرط الفوسفات الدموي.
 ٣. استقلاب فيتامين د المتغير (انخفاض انتاج ١، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ بسبب نقص ١ - ألفا هيدروكسيليز في الكلية) لدى مرضى، تصفية الكلس عندهم أقل من ٣٠ مل/دقيقة.
 ٤. المقاومة الهيكلية لعمل هورمون الدرقية الذي يزيد الكلس الدموي.
 ٥. تغير «نقطة ارتكاز» الخلايا الدرقية بالنسبة الى مستوى الكلس المصلي المؤين؛ أو إفراز الهورمون الدرقي المتزايد وغير القابل للاحباط، من عدد كبير من الخلايا الدرقية.
 ٦. احتباس المغنيزيوم.
 ٧. اختلال نكوص الهورمون الدرقي.
 ٨. خلل في صنع بروتين رابط الكلس في الأمعاء.
- ومع ذلك، يمكن عادة عكس هذه التغيرات وتأثيراتها (مثلاً بعد اغتراس كلية

* انظر المراجع ١، ٢، ٩، ١٠، ١٢، ٢٤، ٤١، ٤٩، ٦٠، ٦٨، ٦٩.

ناجح لمرضى الهبوط الكلوي المزمن). إن التغيرات التقليدية الشاذة، في الكيمياء الحيوية وفسيولوجيا الاستقلاب المعدني والعظمي، عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن، تشمل في البداية قصور الكلس الدموي، وفرط الفوسفات الدموي، وانخفاض امتصاص الكلس، وتوازن الكلس السليبي، وزيادة إفراز الهورمون الدرقي. وإن أول تغيير يمكن الكشف عنه لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن هو زيادة الهورمون الدرقي الفعال منعياً في المصل. ويحدث هذا عندما تكون نسبة الرشح الكبيبي (glomerular filtration rate (GFR حوالي ٤٠ مل / دقيقة، قبل وجود تغيرات ملموسة في مستويات الفوسفور أو الكلس المصلين^٢. وفيما بعد، وبتزايد الهبوط الكلوي، يحدث عوز فيتامين د، وارتفاع مستويات الفوسفاتيز القلوي، والتهاب العظم الليفي المتكيس، وارتفاع آخر في مستويات الهورمون الدرقي في الدم.

وقد اقترح بريكر Bricker^٨ وجود احتباس فوسفاتي بتزايد خسارة الكليونات nephrons في المرض الكلوي المزمن، مما يؤدي الى زيادة مستوى الفوسفات المصلي فيما بعد. وهذه الزيادة مصحوبة بصورة مميزة، بانخفاض معاكس في مستوى الكلس المؤن في المصل. ويؤدي انخفاض مستوى الكلس المؤن الى زيادة معاوضة في إفراز الهورمون الدرقي، الذي يقلل ارتشاف الفوسفات النببي (TRP) resorption of phosphate tubular. ويؤدي هذا الى زيادة نسبة تفرغ الفوسفات في كل كيلون باق، وبذلك تعود الفوسفات المصلية الى المستوى العادي. وقد أثبت جولدمان وباسيت and Bassett Goldman^{٢٧} انخفاض ارتشاف الفوسفات النببي لدى مرضى التدهور الكلوي المتزايد. وقد نتج عن ذلك مستويات عادية من الفوسفات المصلية، الى أن انخفضت نسبة الرشح الكبيبي الى حوالي ٢٥ مل / دقيقة.

و يسبب ارتفاع مستويات الفوسفات المصلية، سواء أكان نتيجة اعطاء فوسفات بزرقة وريدية أم عن طريق الفم، ارتفاعاً في مستويات الهورمون الدرقي^{٦٠، ٦٣}. وليس هذا الارتفاع نتيجة مباشرة للفوسفات، ولكنه نتيجة لانخفاض مستويات الكلس المؤن. ولقد أوضح سلاتابولسكي Slatapolsky وزملاؤه^{٦٧} أن باستطاعتهم منع حدوث فرط الدرقية الثانوي وزيادة مستويات الهورمون الدرقي، عند الكلاب المصابة بهبوط كلوي مزمن، بتقليل مدخول الفوسفات بشكل يتناسب مع الانخفاض المتدرج لكتلة الكلية الفعالة.

وبازدياد شدة الهبوط الكلوي، يصبح عوز فيتامين د أكثر تميزاً، وسوء امتصاص الكلس المعوي أكثر وضوحاً^{٤٠}. و ينتج انخفاض الكلس الصافي عن خلل في نقل الكلس الفعال، بدون أي تأثير واضح على النسبة التي تمتص سلبياً من القناة الهضمية^{٤١}. وقد يسهم في سوء امتصاص الكلس أيضاً، خلل في صنع البروتين رابط الكلس في الأمعاء^{٤٢}. إلا أن الجرعات الصغيرة من ١، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ تجعل امتصاص الكلس عادياً بسرعة، عندما تعطى لمرضى اليوريميا^{٤٣}. وكثيراً ما يستهلك مرضى اليوريميا غذاء فقيراً بالفوسفات، يكون الكلس فيه قليلاً، مما يسهم أيضاً في توازن الكلس السلبي عندهم.

و يبدو أن مرضى الهبوط الكلوي المتوسط (تصفية كرياتينين حوالي ٤٠ مل / دقيقة) إلى المتقدم، يقاومون هورمون الدرقية، حيث إن تأثيره على الكلس ضعيف جداً عندهم^{٤٤}. ولا تنعكس هذه المقاومة بالدial الدموي، كما يبدو أنها ليست مرتبطة بشدة فرط الدرقية^{٤٥}. وقد ثبت بالدليل أن عوز فيتامين د يؤثر على استجابة الجهاز الهيكلي إلى هورمون الدرقية، لأن الاستجابة الهيكلية ضعيفة جداً عند الحيوانات الرخدية rachitic^{٤٦}. وتسبب مستويات الفوسفات المصلية المرتفعة انخفاضاً في تحويل ٢٥ - هيدروكسي فيتامين د ٣ إلى المستقلب الفعال ١، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣.

ولا يزداد إفراز الهورمون الدرقي، أو تزداد أجزاءه الفعالة مناعياً وبيولوجياً فقط، لدى المصابين بمرض كلوي، وإنما تزداد أيضاً أجزاء الهورمون الدرقي ذات الطرف الكاربوكسيلي بدرجة نسبية أكبر. وسبب الزيادة الأخيرة هو انخفاض تصفية الأجزاء ذات الطرف الكاربوكسيلي، الخاملة بيولوجياً، من قبل الكلى المريضة. لذلك تكون مقادير هورمون الدرقية، لدى مرضى الهبوط الكلوي، التي تقاس بمقاييس مناعية شعاعية خاصة بالأجزاء ذات الطرف الكاربوكسيلي أعلى من مستويات الهورمون الدرقي التي تقاس حيويًا bioassayable، أو بمقاييس مناعية شعاعية خاصة بالهورمون الدرقي ذي الطرف الأميني.

الظواهر السريرية لهبوط الكلى المزمن

CLINICAL FEATURES OF CHRONIC RENAL FAILURE

يشكو مرضى الهبوط الكلوي الطفيف من أعراض قليلة، إلا أن مرضى الهبوط

الكلوي الشديد يعانون عادة من فقر الدم، وفي كثير من الحالات فرط ضغط الدم، ومرضى وعائي قلبي، وآلام في العظم، واعتلال عضلي داني proximal myopathy، ووهن، وحكة. وتشمل الظواهر الأخرى، التي تعزى إلى فرط الدرقية الثانوي وفرط الكلس الدموي كثرة الصداع، وفقدان الوزن، والتعب السريع، وتكلس الأنسجة الرخوة (وعائية، وحشوية، وحول المفاصل، وجلدية وعينية) مما يسبب نخرًا وغرغرينا (calciophylaxis)، وآلاماً مفصلية، وعيوناً متهيجة نتيجة تكلس المتحممة أو القرنية، وعزق الأوتار، ونقرساً كاذباً، ونخرًا ظاهراً في رأس عظم الفخذ؛ وتشمل عند الأطفال مشاشات منزقة slipped epiphysis وكسوراً كردوسية metaphyseal fractures^{١٦، ١٧، ١٨}. ويمكن منع أو عكس معظم هذه الظواهر إن لم يكن كلها أحياناً، بالمعالجة الطبية اللائقة^{٢٢، ٣٧}.

التشخيص والتقييم DIAGNOSIS AND EVALUATION

هناك درجة معينة من فرط الدرقية الثانوي عند جميع مرضى الهبوط الكلوي المزمن بالفعل، إذا قلت تصفية الكرياتينين عندهم عن ٤٠ مل/دقيقة. وليس من الصعب تشخيص فرط الدرقية الثانوي عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن، ويمكن وضعه بالكشف عن زيادة مستويات الهورمون الدرقي في المصل. وفي البداية تكون مستويات الكلس المصلية عادية أو قليلة الانخفاض، ومستويات الفوسفات المصلية مرتفعة أو عادية أو منخفضة لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن؛ ويعتمد ذلك على المدخول الغذائي للكلس، والفوسفات، وعوامل أخرى. وفي النهاية، ترتفع مستويات الفوسفات والفوسفاتيز القلوي في الدم، وترتفع مستويات الهورمون الدرقي مجدداً؛ وقد ترتفع أيضاً مستويات الكلس، وناتج الكلس × الفوسفات، ويحدث ارتشاش تحت السمحاق sub-periosteal resorption والتهاب العظم الليفى المتكس.

ولا يوجد هناك اتفاق عام حول القرار الذي يحدد نقطة بداية المعالجة الطبية أو تنفيذ المعالجة الجراحية، ولكن معظم المرضى لا يحتاجون إلى معالجة جراحية إذا ابتدأ العلاج الطبي والتنظيم الغذائي المناسب قبل أن يصبح فرط الدرقية الثانوي شديداً. ويجب أن يبدأ العلاج لمنع فرط الدرقية الثانوي عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن عندما تكون تصفية الكرياتينين حوالي ٤٠ مل/دقيقة.

المعالجة MANAGEMENT

إن الهدف من معالجة مرضى الهبوط الكلوي المزمن وفراط الدرقية الثانوي هو المحافظة على تركيز الكلس والفوسفات في الدم ضمن المدى العادي. ويجب أولاً أن نتبدى بغذاء فقير بالفوسفات، للمرضى الذين لديهم ارتفاع في مستويات الهورمون الدريقي، واعطائهم مواد تربط الفوسفات مع الطعام، لخفض الفوسفات الى المستويات العادية. ثم تعطى كميات إضافية من الكلس، عن طريق الفم، لرفع مستوى الكلس ضمن المدى العادي المرتفع (حوالي ١٠ مغم/ دل). ويمكن تحقيق هذا بزيادة مدخول الكلس في الطعام، واعطاء فيتامين د. وبالنسبة الى المرضى الذين يعالجون بالديال الدموي، فأفضل تركيز للكلس في المحلول الديالي dialysate هو ٧ مغم/ دل.

و يتراوح مدخول الفوسفات الغذائي العادي في الولايات المتحدة بين ١ و ١٨ ر غم يومياً. وبما أن اللحم ومنتجات الألبان غنية بالفوسفات، فإن باستطاعة أي فرد أن يقلل مدخول الفوسفات الغذائي الى حوالي ٦٠٠ الى ٩٠٠ مغم يومياً باستبعاد منتجات الألبان والاقلال من البروتين. وحيث إن الغذاء الفقير بالفوسفات فقير بالكلس أيضاً، يجب اعطاء كلس اضافي. والحد من الفوسفات الغذائي فقط، فعال في معالجة مرضى الهبوط الكلوي الطفيف (نسبة رشح كبيبي بين ٣٥ و ٦٠ مل / دقيقة)، ولكنه غير كاف في مرضى الهبوط الكلوي الأكثر تقدماً^{٤٧}. فيحتاج المرضى الأخيرون الى مواد تربط الفوسفات إضافة الى الحد من الفوسفات الغذائي، للمحافظة على مستويات الفوسفات ضمن المدى العادي. والمركبات المتعددة التي تربط الفوسفات في القناة الهضمية معددة في الجدول ٨ - ١.

الجدول ٨ - ١

المركبات التي تربط الفوسفات

الشكل المتوافر	الاسم العلمي	الاسم التجاري
كيسولات (٦٠ ر غم)	هلامة هيدروكسيد الألمنيوم	Alu-Caps
أقراص (٦٠ ر غم)	هلامة هيدروكسيد الألمنيوم	Amphojel
كيسولات (٥٠ ر غم)	كربونات الألمنيوم	Basaljel
أقراص (٥٠ ر غم)		
محلول (٣٠ ر غم/ ٣٠ مل)		

ان Alu-Caps و Basaljel مستحضران يربطان الفوسفات، وليس لهما طعم نسبياً، ويبدو أنهما الأكثر فعالية والأفضل استساغة. ولذلك فإن المرضى أكثر التزاماً بتناول هذين المستحضرين. ويجب التأكيد على وجوب أخذ هذه المستحضرات مع الوجبات، وتنظيم الجرعات حتى تبقى مستويات الفوسفات ضمن المدى العادي المنخفض، ٢ر٦ الى ٣ر٥ مغم / دل. ومن الواجب اجتناب مستويات الفوسفات المنخفضة لئلا يحدث تلين العظم osteomalacia الناشئ عن قصور الفوسفات الدموي^{٤٢}. ويجب إبقاء ناتج الكلس x الفوسفات دون ٥٥ دائماً لمنع ترسب الكلس والفوسفات في الأنسجة الرخوة^{٤٣،٤٤}. والجرعة المبدئية العادية هي ٢ إلى ٣ كبسولات (Basaljel أو Alu-Caps أو Amphogel) مع كل وجبة. ويجب قياس مستويات الفوسفات مرتين في الشهر على الأقل وتعديل جرعات المواد التي تربط الفوسفات بناء على ذلك.

وعند استعمال المواد التي تربط الفوسفات، يجب الانتباه الى امكانية تورط حل الألومنيوم الزائد في أمراض الاعتلال الديالي أو الخرف الديالي dialysis encephalopathy، وتراكم الألومنيوم في العظم الذي يكون مسؤولاً عن تلين العظم ذي الانقلاب القليل^{٤٥،٤٦}. وبالرغم من هاتين المشكلتين الكامنتين، يوصى باعطاء هذه المركبات للمحافظة على مستويات فوسفات مصلية عادية عند مرضى الهبوط الكلوي المتقدم. ومع ذلك يجب تفادي استعمال مركبات هيدروكسيد الألومنيوم التي تحتوي على المغنيزيوم، مثل (Gelusil و Maalox و Mylanta) في معالجة مرضى الهبوط الكلوي بسبب خطورة فرط المغنيزيوم الدموي^{٤٧}.

و يوصى باعطاء الكلس الاضافي (١ر٢ الى ١ر٥ غم كلس عنصري يومياً)، كما ذكر سابقاً، لمرضى الهبوط الكلوي المزمن بنسبة رشح كبيبي (GFR) بين ١٠ و ٥٠ مل / دقيقة. وقد يحتاج المرضى ذوو نسبة الرشح الكبيبي دون ١٠ مل / دقيقة، الى ١ - ٢ غم من الكلس يومياً. و يعدد الجدول ٨ - ٢ المركبات التي تحتوي على الكلس.

ويجب إعطاء مركبات الكلس في جرعات صغيرة متعددة على مدار اليوم لحفز امتصاص الكلس. ويجب تفادي كلوريد الكالسيوم في مرضى اليوريميا بسبب خواصه الاحماضية. وبالرغم من ضرورة معالجة مرضى الهبوط الكلوي بالكلس، فانه لا يخلو من خطورة كامنة شديدة. وكما ذكر سابقاً يجب خفض مستويات الفوسفات المصلية الى المدى

الجدول ٨ - ٢

المركبات التي تحتوي على الكالسيوم

الاسم التجاري	الاسم العلمي	الشكل المتوافر والجرعة بالغرام من الكلس العنصري
Titralac	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كالسيوم كربونات تقريباً [١٦٠ مغم كلس عنصري في القرص و١٨٠ ر. مغم جلايسين لكل قرص]) شراب (٤٠٠ مغم كلس عنصري [٥ مل تحوي غم واحد من كربونات الكالسيوم والجلايسين]).
Tums	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كلس [٥٠٠ غم كربونات الكالسيوم لكل قرص و٢٠٠ مغم كلس عنصري]).
Os-Cal	كربونات الكالسيوم	أقراص (٤٠٪ كلس [٥٠٠ غم كربونات الكالسيوم لكل قرص و٢٠٠ مغم كلس عنصري]).
Neo-Calglucon	جلو بيونات الكالسيوم	شراب (٥ مل تحوي ١٨٠ غم جلو بيونات الكالسيوم أو ١١٥ مغم كلس عنصري).

العادي (أقل من ٥٠٥ مغم / دل) قبل إعطاء الكلس الاضافي، والمحافظة على ناتج الكلس x الفوسفات أقل من ٥٥ لمنع حدوث تكلس في الأنسجة الرخوة. كما يجب تفادي فرط الكلس الدموي (مستوى كلس مصلي أكثر من ١٠,٥ مغم / دل) لأنه ربما يسبب وهناً، ووسناً، وحكة، وفرط ضغط الدم، وغثياناً، وقيئاً. ويجب، بعد بدء الكلس الاضافي، قياس مستويات الكلس المصلية أسبوعياً في البداية، ثم مرتين شهرياً. وإذا ارتفع مستوى الكلس المصلي فوق ١٠,٥ مغم / دل، يجب إيقاف الكلس المضاف مؤقتاً وإعادةه عندما يعود الكلس الى المستويات العادية.

ويحدث عوز فيتامين د عند مرضى الهبوط الكلوي المزمن نتيجة التدمير المتزايد للمكثيتين وخسارة أنزيم ١ - ألفا هيدروكسيلز^{١٢٠}. وهكذا يستطيع المرضى إنتاج كميات قليلة من ١ - ألفا هيدروكسيلز فقط، مما يؤدي الى حدوث تلين العظم، إضافة إلى التهاب العظم الليفي المتكيس.

ويعرف فيتامين د بفيتامين «ضوء الشمس» لأن الأشعة فوق البنفسجية

تحول ٧ ثنائي هيدروكوليستيرول في الجلد، الى كولي كالسيفيرول، وهو شكل فيتامين د أوفيتامين د ٣ المتوافر طبيعياً لدى الثدييات^{١٧، ٣٣، ٩١}. وفيتامين د ضروري لامتصاص الكلس والفوسفور من الأمعاء، ولحركة الكلس والفوسفور من العظم. ويتم امتصاصه في المعى الدقيق الأدنى، ويرتبط ببروتين بلازمي خاص يرتبط فيتامين د^{٣٠}. ومستحضرات فيتامين د المتوافرة حالياً هي فيتامين د ٢ (إرجوكالسيفيرول)، فيتامين د ٣ (كولي كالسيفيرول)، ثنائي هيدروناكستيرون، ٢٥ — هيدروكسي فيتامين د ٣، ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ (الجدول ٨ — ٣).

إن فيتاميني د ٢ و ٣ غير فعالين داخل الجسم. ويتراكم فيتامين د ٣ في الكبد وتتم هدر كسلته في موقع ك ٢٥ فيتحول الى ٢٥ — هيدروكسي فيتامين د ٣ أو كالسيفيدول calcifediol^{٩٨}. والكالسيفيدول هو فيتامين د الأعظم في الدورة الدموية (ومستواه المصلي العادي ٣٠ نانوغم / مل تقريباً)، ولكنه غير فعال بتركيزه الفسيولوجي^{٢٩، ٧٠}. وتحدث مستويات مرتفعة منه عند المرضى بعد التهام جرعات دوائية من فيتامين د، مما يدل على غياب إحدى الخطوات التنظيمية. وحتى يصبح الكالسيفيدول فعالاً، يتطلب ذلك وجود أنزيم المتقدرات mitochondria ١ — ألفا هيدروكسيليز^{٢٣، ٢٨} فيتتحول الكالسيفيدول أو ٢٥ — هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ أو الكالسيسترون في الكلية. والكالسترون هو المستقلب الفعال الأعظم لفيتامين د. ويمكن اعتباره هورموناً يصنع في أحد الأعضاء (الكلية)، وينفذ عمله في أنسجة أخرى (العظم والأمعاء إضافة الى الكلية)، ويتم صنعه تحت انضباط تجاوبي مع منتجات أعماله (الكلس والفوسفور).

ويوجد أنزيم كلوي آخر في الكلية وهو ٢٤ — هيدروكسيليز. ويحول هذا الأنزيم ٢٥ — هيدروكسي فيتامين د ٣ الى ٢٤، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣. ويبدو أن الهيدروكسيليزين الكلويين (١ ألفا و ٢٤) ينظمان مبدئياً بتركيز الكلس المصلي بواسطة آلية تجاوبية عكسية. كما تؤثر مستويات الفوسفات المصلية في كمية ١، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ المتكونة. وتخفض مستويات الكلس المنخفضة، ومستويات الفوسفات المنخفضة، ومستويات الهورمون الدرقي المرتفعة صنع الكالسيسترون، بينما تحفز مستويات الكلس المرتفعة إنتاج ٢٤، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣^{٢٥، ٣٥، ٧٤}.

الجدول ٨ - ٣ مستحضرات فيتامين د

الجرعة العلاجية في الأيام بعد الكاوي	الشكل والجرعة التيؤخذ	بده أوج مقبوله (يوم)	الجرعة الدوائية ميكروغم / يوم	الجرعة الاستيعابية ميكروغم / يوم	الاسم التجاري	الاسم العلمي
٥٠٠٠ - ٣٠٠٠٠ وحدة دولية في اليوم	كبسولات ١٢٠٠ ميكغم **	٣٠ ١٥	١٢٠٠ ٤٠٠	١٠ ٢٠	أريموكاسينيدول ثنائي هيدروكلوريد	فيتامين د ^{٢٥} ثنائي هيدروكلوريد
٢٥ - ٥٠ ملغم / يوم أو ٥٠٠٠ - ٢٠٠٠٠ وحدة دولية يوميا	الكراس ١٢٥ ميكغم؛ ٢٥٠ ميكغم؛ ٤٠٠ ميكغم الكراس ٢٠ ميكغم؛ ٥٠ ميكغم الكراس ٢٠٥ ميكغم	١٥ ٣	٥٠ ١	٥ ٥	كاسينيدول روكلورول كاسينيدول	٢٥ - هيدروكسي فيتامين د ^{٢٥} ثنائي هيدروكسي فيتامين د ^{٢٥}

* للميكروغم من فيتامين د ٢٠ فالبية ٤٠ وحدة دولية؛ ١٢٠٠ ميكروغم تعادل حوالي ٥٠٠٠ وحدة دولية ايما
العلامة بجودة وطنية.

• • • ميكروغم.

وتخفz الهرمونات القنذية gonadal hormones أيضاً، الأستروجين، والبروجيستيرون، والتستوستيرون أنزيم ١ - ألفا هيدروكسيليذ، وبذلك تخفz تكوين الكالسيترول calcitriol^{١٧}. وعملك الكالسيترول آلية تجاوبية ذاتية أيضاً.

وهكذا يُكوّن مرضى الهبوط الكلوي المتوسط الى الشديد كميات غير كافية من فيتامين د الفعال أو الكالسيترول. وينتج عن الكمية غير الكافية من شكل فيتامين د ٣ الفعال، انخفاض في الامتصاص المعوي للكلس، مما يؤدي الى مستويات كلس مصلية منخفضة ومستويات فوسفات مصلية مرتفعة. وتخفz قصور الكلس الدموي المتكون، الغدد الدرقية وبذلك يزداد إفراز الهرمون الدرقي. وبسبب ذلك فرط تنسج خلوي درقي، والتهاب العظم اللقي المتكيس. ويبدو أن الحافز الأكبر للغدد الدرقية هو قصور الكلس الدموي، بالرغم من أن مدخول الفوسفور الغذائي ربما يؤثر على حجم الغدد الدرقية لدى مرضى الهبوط الكلوي المزمن^{٣٨}. وعندما يعالج مرضى الهبوط الكلوي بالكالسيترول (جرعة مبدئية ٢٥ ر٠ ميكروغم يومياً)، ترتفع مستويات الكلس المصلية، وتنخفض مستويات الهرمون الدرقي المصلية (بالرغم من بقائها مرتفعة عادة)، وتنخفض مستويات الفوسفاتيز القلوي، وتحسن معدنة العظم. و يؤدي علاج الكالسيترول الى ارتفاع مستويات الكلس المصلية خلال ٥ أيام، وربما أدى الى فرط كلس دموي عند هؤلاء الناس مما يدعو الى مراقبة مستويات الكلس المصلية عن قرب^{٥١، ٤٦، ٣٣}. واذا حدث فرط الكلس الدموي نتيجة إعطاء الكالسيترول، فيمكن تصحيحه خلال ١ الى ٣ أيام، بوقف إعطاء الكالسيترول. وهكذا، فان معالجة فرط الكلس الدموي الناشئ عن انسداد فيتامين د بسبب الكالسيترول، أسهل بكثير من معالجته عندما ينتج عن جرعات كبيرة من فيتاميني د ٢ ود ٣، ولكل منهما حياة نصفية طويلة داخل الجسم، مما يؤدي الى فرط كلس دموي يستمر عدة أشهر (الباب السابع). فمعالجة مثل هؤلاء المرضى لا يحتاج الى إيقاف مستحضرات فيتامين د فقط، ولكن الى إعطاء الجلو كوكورتيدات (للاقلال من امتصاص الكلس المعوي) والاماهة^{١٧}.

وبسبب الجدول حول ما اذا كان ١، ٢٥ أو ٢٤، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ أفضل في معالجة مرض العظم عند مرضى حثل العظم الكلوي renal osteodystrophy، قارن مورهد Muirhead وزملاؤه^{٥١} التأثيرات طويلة الأمد

للكالسيترول (١، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣) و ٢٤، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لدى ٢٣ مريضاً بهبوط كلوي في المرحلة النهائية، مع حثل عظمي كلوي. وقد حدث لدى المرضى الذين تناولوا الكالسيترول تحسن كيميائي حيوي، وعرضي، وهستولوجي (عظمي)، في حين أن أولئك الذين تناولوا ٢٤، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لم يتحسنوا أو أصبحوا أكثر سوءاً^{١٠}. ومن الضروري خفض جرعة ١، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لمعظم المرضى في أثناء العلاج، بسبب ارتفاع مستويات الكلس المصلية. ويحدث فرط الكلس الدموي مبكراً بعد حوالي ٥ أيام، أو يتأخر حوالي ٦ إلى ١٨ شهراً بعد المعالجة. وقد فشلت معالجة حالات قليلة من المرضى الذين عولجوا بـ ١، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د، وكان ذلك بسبب فرط الكلس الدموي، بالرغم من استعمال جرعات قليلة من الكالسيترول^{١١}. وقد فشلت المعالجة عند مجموعتين من المرضى، اشتملت احدهما على مرضى التهاب العظم الليفي المتكيس الشديد والارتفاع المفرط في مستويات الهورمون الدرقي؛ واشتملت المجموعة الأخرى على مرضى، مستويات الهورمون الدرقي عندهم عادية، ويعانون من تلين العظم osteomalacia فقط دون دليل على مرض درقي عظمي. وكان لدى المجموعة الأولى في الغالب، فرط تنسج خلوي درقي شديد، يستلزم وقتاً طويلاً حتى يتم إحباط الغدد الدرقية وإفرازها. وقد يحدث المرض العظمي لدى المجموعة الأخيرة نتيجة أسباب غير فرط الدرقية الثانوي. ومع ذلك تتحسن قوة العضلات، وتخف آلام العظم خلال ١ إلى ٥ أسابيع بعد بداية العلاج بـ ١، ٢٥— ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣ لدى معظم المصابين بالخلل العظمي الكلوي. كما يمكن ازدياد سرعة النمو والطول عند الأطفال أيضاً^{١٢}.

وقد أوصى باستعمال السيميتيدين cimitidine في معالجة مرضى فرط الدرقية الثانوي^{٣٦}. وأظهرت بعض التجارب المخبرية والسريرية انخفاضاً في تركيز الهورمون الدرقي^{٧٥} وتحسناً سريرياً^{٣٦}، ولكن تقارير الغالبية العظمى من الدراسات لم تؤكد هذا التأثير المفيد^{٣٢، ٤٤، ٦١}. كما أوصي أيضاً باستعمال البروبرانولول في معالجة مرضى فرط الدرقية الثانوي المتسبب عن الهبوط الكلوي المزمن^{١١}، ولكنني لم أجده مفيداً حسب خبرتي.

الاستئصال الدرقي PARATHYROIDECTOMY

دواعي الجراحة Indications of surgery

يوصى بالاستئصال الدرقي لمرضى الهبوط الكلوي المزمن وفرط الدرقية الثانوي، الذين يعانون من أعراض أو مضاعفات فرط الدرقية الثانوي (حكة شديدة، وتكلس واسع في الأنسجة الرخوة، ونخر الجلد الكلسي Calciophylaxis، وآلام عظمية، وكسور تلقائية، واضطرابات نفسية عصبية)، أو ناتج كلس x فوسفات أعلى من ٧٠ باستمرار، أو مستوى كلس مصلي فوق ١١ مغم / دل^{٥٤،١٤}.

إن تقييم حجم الغدد الدرقية إما بالتصوير الصوتي، أو بفريسة طرح ثاليوم تيكنيشيوم ٩٩م بيرتيكنيات، أو بالتصوير الطبقي المحوري، مفيد أيضاً، لأن المرضى بغدد دريكية متضخمة جداً، ومستويات بالغة الارتفاع من هورمون الدرقية، لا ينتظر أن يستجيبوا الى المعالجة الطبية مهما كانت مكثفة^{٧٢،١٥}. ويجب توخي الحذر عند معالجة هؤلاء المرضى بالكلس وفيتامين د، لامكانية حدوث فرط كلس دموي شديد^{٥١،٤٧،٣٣}. ويجب خفض الفوسفات المصلية دائماً الى المستويات العادية بالمواد التي تربط الفوسفات، قبل بدء المعالجة بالكلس وفيتامين د، خشية حدوث تكلس نقيلي^{٥٩،٣٧}.

وتشمل فوائد الاستئصال الدرقي انصراف الحكة مباشرة تقريباً، وشفاء الآلام العظم خلال ١ الى ١٠ أيام، وشفاء الآفات العظمية، واختفاء الارتشاف تحت السمحاق subperiosteal resorption، وانخفاض تكلس الأنسجة الرخوة خلال ٦ الى ٨ أسابيع، وانخفاض التكلس الوعائي خلال ٦ الى ٨ أسابيع، وتحسن تروية perfusion الأطراف خلال عدة أسابيع، إضافة الى تحسن المهام العقلية^{١٦،٥٧،٦٤،٦٦}. وللأسف لا تتحسن هذه الأعراض دائماً. وقد وجد سويتمان وبلاك^{Sweetman and Black} ٧٢ أن ٣٠٪ فقط من المرضى شعروا بالتحسن. كما نشرت تقارير عن تحسن في فقر الدم اليوريمي وأداء القلب^{١٩،٤}، ولكن هذا أيضاً لا يحدث دائماً، ويستفيد من الاستئصال الدرقي أيضاً، مرضى فرط الكلس (كالسيوم ١١ر٥ مغم ردل) الذي يستمر لمدة ٦ أشهر أو أكثر بعد اغتراس الكلية، خصوصاً اذا تدهورت المهام الكلوية، ويستفيد أيضاً مرضى فرط الكلس الراجع ذوو المستويات المتزايدة من الفوسفاتيز القلوي بعد اغتراس الكلية الناجح أيضاً^{١٣}.

التحضير قبل العملية Preoperative preparation

يشمل التحضير قبل العملية لمرضى الحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy الذين يتلقون دiallyا دمويًا، ومرضى فرط الدرقية الثانوي قبل الديال، السيطرة على فرط البوتاسيوم الدموي وزيادة حجم الدم، وتقييم فرط ضغط الدم والمرض القلبي الوعائي الناتج عن تصلب الشرايين تقييماً دقيقاً حتى يمكن علاجهما. وقد يستفيد بعض المرضى من إجراء دبال dialysis يومين متتاليين قبل الاستئصال الدرقي مباشرة لاجتناب الحاجة الى إجراء الديال واستعمال مضاد التخثر في اليوم التالي للجراحة. ويجب الانتباه الى أن الديال الدموي يحتاج الى استعمال الهيبارين موضعياً أو شمولياً، مما يؤدي الى حدوث النزف. وهكذا يفضل تأخير الديال الدموي أكثر ما يمكن بعد العملية (عادة الى اليوم الثاني بعدها). وما أن معظم المرضى يتلقون دiallyا دمويًا ٣ مرات أسبوعياً، فإن تأخيرها لمدة يومين مناسب جداً اذا اعتمد ذلك على مستويات البوتاسيوم المصلية، واليوريا نيتروجين في الدم BUN، والكرياتينين. ولقد كانت الوفاة الوحيدة التي ذكرتها المجلات الطبية بعد الاستئصال الدرقي لمرضى حثل العظم الكلوي، نتيجة فرط البوتاسيوم الدموي وتوقف التنفس والقلب^{٥٢}.

ويجب على مرضى حثل العظم الكلوي الذين يتلقون دiallyا صفاقياً منتقلاً مزماً Chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) أن يستمروا في تلقي العلاج حتى يأخذوا علاج بدء التبيج premedication. ولا يشكل فرط البوتاسيوم الدموي مشكلة عند هؤلاء المرضى، بل إن ما يحدث عند بعضهم هو في الحقيقة قصور البوتاسيوم الدموي. ويستأنف الديال الصفاقي المتنقل المزم CAPD خلال ٤ الى ٦ ساعات بعد الاستئصال الدرقي أو حالما ينتعش المريض من تأثيرات أدوية البنج المهدئة.

انتقاء الجراحة الدرقيّة Selection of parathyroid surgery

يبدو أن استئصال الدرقية دون الكامل هو العلاج المفضل لمعظم مرضى الحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy، بالرغم من دعوة بعض جراحي الغدد الصماء المتحمسين الى استئصال الدرقية الكامل واغتراس الدرقية الذاتي^{*}. وفي البداية، أظهر ستانبروري Stanbury^{٧١} فعالية استئصال الدرقية دون الكامل. ونصح أوج Ogg^{٥٣}

* انظر المراجع ١٣، ٢٠، ٥٢، ٦٤، ٧٢.

باستئصال الدريقية الكامل لهؤلاء المرضى فيما بعد، لاجتناب احتمال حدوث فرط دريقي راجع. وأوصى بيندرا^{٥٧} Pendras باستئصال الدريقية دون الكامل لمرضى اليوريميا وفرط الدريقية الثانوي الذين ينتظرون اغتراس كلية خلال عامين، وباستئصال الدريقية الكامل للآخرين. وقد نادى ويلز Wells وزملاؤه^{٦٨} مع آخرين^{٢٦، ٤٣} باستئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي في الذراع.

والأسلوب الذي أتبعه، هو إجراء استئصال دريقي دون الكامل للمرضى الذين يلتزمون بأخذ الأدوية. وتعتمد هذه التوصية على الأسباب الآتية:

١. يجب ألا يحدث فرط دريقي ثانوي في الدريقية الباقية إذا تلقى المريض العلاج الطبي المناسب.

٢. يحدث فرط الدريقية بعد استئصال الدريقية دون الكامل أقل مما يحدث بعد استئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي، وعموماً يكون فرط الكلس الدموي أقل شدة وأقصر وقتاً.

٣. لقد تم نشر تقارير عن فشل مبكر ومتأخر لاغتراس الدريقية الذاتي الذي يجري مع استئصال الدريقية الكامل، ولا تعرف الحالة الوظيفية طويلة الأمد للنسيج الدريقي المغترس^{٥٥}.

٤. يحتاج استئصال الدريقية دون الكامل الى وقت أقصر، ولا يحتاج الى جرح في الذراع، في مكان يمكن أن يكون مدخلا وعائياً في المستقبل.

٥. إن بعض مرضى الاستئصال الدريقي الكامل، بالرغم من الاغتراس الذاتي الفعال كما يبدو عندهم، معرضون لحدوث تلبس العظم نتيجة تدني الهورمون الدريقي المتدني الذي ينتج عن إفرازه غير الكافي على الغالب^{٢١}.

وينصح بإجراء استئصال الدريقية الكامل واغتراس الدريقية الذاتي في الذراع في الحالات الآتية:

١. مرضى فرط الدريقية الثانوي الذين لا يشكون، لأنهم معرضون لعودة فرط الدريقية الثانوي، ونموالتنسج الخلوي الدريقي في الجزء الدريقي المتبقي، لأن المريض لا يلتزم

بأخذ المواد التي تربط الفوسفات وأخذ فيتامين د والكلس الاضافي .

٢. مرضى فرط الدرقية الراجع أو المستمر، لأنه يساعد في تعيين ما اذا كان عندهم غدة درقية متنسجة خلوياً متبقية أو أكثر.

٣. المرضى الذين يوجد عندهم أقل من أربع غدد درقية في أثناء الجراحة.

وهؤلاء المرضى مثار للجدل الذي يدور حول ما اذا كان لديهم ثلاث غدد درقية فقط أو على الغالب، أن هناك غدة رابعة في مكان منتبذ. فاستئصال الغدد الثلاث كلها دون اغتراس دريقي ذاتي، سيجعل المرضى قاصرين درقياً اذا كان لديهم ثلاث غدد درقية فقط. والاغتراس في هؤلاء المرضى مفيد تشخيصاً وعلاجياً، وهو ضمان جيد ضد الانعدام الدريقي. واذا كان هناك غدة درقية رابعة متنسجة خلوياً لم تكتشف، فإن مستوى الكلس المصلي لا يهبط بعد الجراحة بشكل سريع. وعندها يعرف الجراح ببقاء غدة درقية متنسجة رابعة. ويمكن ازالة النسيج المغترس في الذراع غير السائد بسهولة باستعمال البنج الموضعي. ويجب عدم تشجيع ازالة جميع الغدد الدرقية دون اغتراس ذاتي أو حفظ بالتجميد لسببين. الأول: اذا حدث أن تلقى هؤلاء المرضى اغتراس كلية ناجحاً في يوم من الأيام، يصبح القصور الدريقي وظواهره السريرية صعبة العلاج^{٢١، ٣٩}، والثاني: ان تلين العظم ذا مستوى الهورمون الدريقي المتدني، والآلام العظمية يسبب مشكلة كبيرة عند مرضى قصور الدرقية والهبوط الكلوي المزمن^{٢١}.

المعالجة الجراحية Surgical treatment

إن المعالجة الجراحية شبيهة لتلك التي تجرى في معالجة مرضى فرط الدرقية الأولي أو الحالات الدرقية الجراحية؛ حيث ينفذ جرح طوقي collar قياسي، ويحافظ على إرقاء hemostasis دقيق (الباب التاسع). وتزاح الغدة الدرقية أنسيا medially، ويربط الوريد الدرقي الأوسط middle thyroid vein، وتعين الغدد الدرقية وعصب الحنجرة الراجع recurrent laryngeal nerve. ويكشف عن جميع الغدد الدرقية الأربع أو أكثر، ويتم اثباتها بفحص المقطع الجمد قبل استئصال أي من الغدد. ويوصى باستئصال الغدة السعترية thymus في مرضى الفرط الدريقي الثانوي، لأن لدى ما يقرب من ١٥% من المرضى غدة درقية خامسة، ولدى ما يقرب من ١٠% منهم غدد درقية تقع داخل السعترية^{٤٥}. والغدة الدرقية الخامسة الموجودة داخل السعترية سبب متكرر لفرط الدرقية

المتبقي. وبعد تعيين أربع غدد دريقيه أو أكثر، تستأصل الغدة الدرقية الأقرب الى الحجم العادي والأبعد من عصب الحنجرة الراجع (إذا أمكن) استئصالاً دون الكامل، مع الاحتفاظ بحوالي ٥٠ مغم (حجم غدة درقية عادية) من النسيج. ويجب ترك جميع الغدد الدرقية المتسجة خلويًا، حتى يتم الحصول على جزء دريقي باق حي بحجم مناسب، أو يستأصل الجزء الباقي إذا لم يكن حياً بعد أخذ الجرعة وإجراء الاستئصال دون الكامل، ليسمح باستئصال غدة درقية أخرى استئصالاً دون الكامل. ويتم استئصال الدرقية دون الكامل بعد وضع مشبك إرقائي hemostatic clip في مكان الاستئصال. ويخدم المشبك في السيطرة على النزف، وترك علامة على الغدة الدرقية إذا دعت الحاجة الى استئصالها في المستقبل. وبعد ذلك يتم استئصال الغدد الدرقية الأخرى بعد التأكد منها هستولوجياً.

وعند إجراء استئصال دريقي كامل مع اغتراس دريقي ذاتي، يجب تحضير الذراع غير السائد في موقع لا يحتمل استخدامه في الديال الدموي في المستقبل. ويقطع قسم من أصغر غدة درقية متسجة الى أجزاء كل منها ١ مم، ثم يوضع ١٠ الى ١٥ جزءاً منها في جيوب عضلية منفردة وتثبت في مكانها بخيوط نخدم كعلامة أيضاً^{٧٧}. ويحتفظ ببعض النسيج الدرقي بالتجميد تحسباً لفشل عمل النسيج الدرقي المقترس^{٧٦،٧٧}.

المعالجة بعد العملية Postoperative therapy

يجب الاحتراز من القصور الكلبي الدموي الشديد الذي يمكن أن يحدث بعد الاستئصال الدرقي دون الكامل و/أو الكامل مع اغتراس دريقي ذاتي من النسيج الدرقي المتسج خلويًا، ومعالجته بسرعة. وأكثر المرضى تعرضاً لحدوث التركز بسبب «جوع العظم bone hunger» للكلس، هم ذوو مستويات الفوسفاتيز القلوي المرتفعة في المصل والمصابون بحثل عظمي كلوي renal osteodystrophy شديد^{٢٤}. ويجب قياس مستويات الكلس والبوتاسيوم مساء يوم الجراحة ثم يومياً بعد ذلك لعدة أيام. فإذا كان قصور الكلس الدموي طفيفاً (٥ر٦ الى ٨ مغم/دل)، يعطى علاج كربونات الكالسيوم عن طريق الفم (Titralac ٣٠ مل [٢ر٥ غم] كل ٤ ساعات)، وهذا يكفي في الغالب. وإذا كان قصور الكلس الدموي أكثر شدة، يجب أن يتلقى المريض كلوريد الكالسيوم (١٠ الى ٢٠ مل [٢٧% كالسيوم] محلول ١٠%) في الوريد خلال ٥ الى ١٠ دقائق حتى يخففي

التكزز. ويمكن اضافة ٥٠ مل من ١٠٪ محلول كلوريد الكالسيوم الى لتر من محلول ٥٪ ديكستروز، واعطاؤه بسرعة تضمن ابقاء مستوى الكلس فوق ٧ مغم/دل، والمريض دون أعراض. ويجب استعمال فيتامين د؛ والاختيار المفضل هو الكالسيترول (روكاترول، جرعة مبدئية ٢٥.٠ ميكروغم مرتين يومياً) لأنه يبدأ عمله بسرعة، وحياته النصفية قصيرة^{٤٦}. ويجب أن يتلقى هؤلاء المرضى فيتامين د. حتى لو لم يكن لديهم قصور كلس دموي لمنع نمو التنسج الخلوي في النسيج الدريقي الباقي. ويجب تجنب الاماهة الزائدة، كما يجب معالجة فرط البوتاسيوم الدموي بحقن احتباسية من Kayexalate.

وفي اليوم الثاني بعد الجراحة، تؤخذ عينة الدم لقياس مستويات الكلس والفوسفات والإلكتروليتات واليوريا نيتروجين في الدم BUN، والكرياتينين. وتنخفض مستويات الفوسفات المصلية عادة بسبب ترسب الكلس والفوسفات عائدتين الى العظم الذي يفتقر الى المعدنة. ومن الممكن أن يحدث ارتفاع في مستويات الفوسفات أحياناً، ويجب معالجة ذلك بالمواد التي تربط الفوسفات. ويجب تأخير الديال الدموي الى اليوم الثاني بعد الجراحة الا اذا كان ذلك ضرورياً بسبب فرط البوتاسيوم الدموي أو اليوريا، ويستعمل مضاد التخثر، آنذاك، موضعياً، لتقليل احتمال النزف. ويجب استعمال مستويات كلس مرتفعة في محلول الديال، خصوصاً اذا كان قصور الكلس الدموي شديداً. وبما أن قصور المغنيزيوم الدموي وفرط التهوية hyperventilation المصحوب بالقلع التنفسي respiratory alkalosis يسهمان في حدوث التكزز، فمن الواجب تصحيح هاتين الحالتين. إن مراقبة تركيز الكلس، والبوتاسيوم، والفوسفات عند المرضى بعد الاستئصال الدريقي هي حجر الزاوية في العناية الفعالة بهم بعد الجراحة.

ملخص SUMMARY

يجب معالجة مرضى فرط الدريقية الثانوي علاجاً انتقائياً. ولا يحتاج معظم هؤلاء المرضى الى الاستئصال الدريقي، ويمكن معالجتهم بالعلاج الطبي الفعال. ومع ذلك، يوصى بالاستئصال الدريقي للمرضى الذين يعانون من حثل عظمي كلوي renal osteodystrophy شديد، وآلام عظمية، وحكة، وفرط كلس دموي مستمر، ونتائج كلس فوسفات أكثر من ٧٠، وتكلس وعائي أو ثقلي، وأعراض أخرى. ويمكن ملاحظة حجم الغدد الدريقية ومواقعها بالتصوير الصوتي، وتفريسة طرح ثاليوم تيكنيسيوم ٩٩م

بيروت كينيات، أو بالتصوير الطبقي المحوري .

وبالرغم من أن حوالي ٥% إلى ١٠% من مرضى الهبوط الكلوي المزمن بحاجة إلى الاستئصال الدريقي، فإن المعالجة الجراحية هؤلاء المرضى يجب أن تستدعى قبل أن تصبح ظواهر فرط الدريقية الثانوي شديدة جداً. ويستبعد التدخل الجراحي المبكر النتائج الاستقلابية التي تحدث عند مرضى الإلتهاب العظمي الليفى التكيس الشديد المصحوب بـ «جوع العظم». ويمكن إجراء الاستئصال الدريقي بأمان بعد تحضير المريض جيداً قبل الجراحة، وهو فعال جداً في عكس أعراض الحثل العظمي الكلوي ومضاعفاته. ويبدو أن استئصال الدريقية دون الكامل مع ترك ٥٠ مغم كدريقية باقية هو العلاج المفضل للمريض الذي يلتزم بتناول الدواء ويمثل للنصيحة الطبية. أما بالنسبة للمريض الذي لا يلتزم بتناول الدواء، ومريض فرط الدريقية الراجع أو المتبقي، فإنه بحاجة لإجراء استئصال دريقي كامل واغتراس دريقي ذاتي. ومن الضروري بعد الاستئصال الدريقي، معالجة المريض بالكلس، وفيتامين د، والمواد التي تربط الفوسفات، لمنع نمو التنسج الخلوي في الدريقية الباقية.

المراجع

REFERENCES

1. Alfrey, A.C., and Miller, N.L.: Bone magnesium pools in uremia, *J. Clin. Invest.* 58:3019, 1973.
2. Arnsud, C.D.: Hyperparathyroidism and renal failure, *Kidney Int.* 4:89, 1973.
3. Avioli, L.V.: Intestinal absorption of calcium, *Arch. Intern. Med.* 139:345, 1972.
4. Barbour, G.L.: Effect of parathyroidectomy on azemia in chronic renal failure, *Arch. Intern. Med.* 139:889, 1979.
5. Binette, S., et al.: Renal deterioration after parathyroidectomy in chronic renal failure, *Surg. Forum* 34:63, 1983.
6. Blake, D.P., et al.: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism, *Surg. Gynecol. Obstet.* 157:335, 1981.
7. Brennan, M.F., et al.: Human parathyroid cryopreservation: in vitro testing of function by parathyroid hormone release, *Ann. Surg.* 187:87, 1978.
8. Bricker, N.S.: On the pathogenesis of the uremic state: an exposition of the "trade-off" hypothesis, *N. Engl. J. Med.* 296:1093, 1972.
9. Bricker, N.S., et al.: Calcium, phosphorus, and bone in renal disease and transplantation, *Arch. Intern. Med.* 133:543, 1969.
10. Brickman, A.S., Coburn, J.W., and Norman, A.W.: Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol: a potent kidney-produced metabolite of vitamin D₃ in uremic man, *N. Engl. J. Med.* 287:691, 1972.
11. Brown, E.M., et al.: Beta-adrenergically stimulated adenosine-3',5'-monophosphate accumulation in and parathyroid hormone release from dispersed human parathyroid cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:618, 1979.
12. Brumbaugh, P.F., et al.: Radioreceptor assay for 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D₃, *Science* 183:1099, 1974.
13. Christensen, M.S., and Nielsen, H.E.: The clinical significance of hyperparathyroidism after renal transplantation, *Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.)* 48:130, 1977.
14. Clark, O.H.: Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: *Majumdar, J.S., and Delaney, J.P., editors: Endocrine surgery*, New York, 1980, Symposia Specialists Inc., Publications, p. 239.
15. Clark, O.H., Stark, D.S., and Gooding, G.A.W.: Value of high resolution, real-time ultrasound in secondary hyperparathyroidism, *Amer. J. Surg. (In press.)*

16. David, D.S.: Calcium metabolism in renal failure, *Am. J. Med.* 55:48, 1975.
17. DeLuca, H.F.: The vitamin D hormonal system: implications for bone diseases, *Hosp. Pract.* 15:57, 1980.
18. Dietholm, A.G., et al.: Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by total parathyroidectomy and parathyroid autograft, *Ann. Surg.* 192:777, 1981.
19. Drüeke, T., et al.: Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in hemodialysis patients, *Lancet* i:112, 1980.
20. Dubost, C., and Drüeke, T.: Comparison of subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy and autotransplantation. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Edinburgh, 1983, Churchill-Livingstone Inc., p. 233.
21. Felsenfeld, A.J., et al.: Osteomalacia after parathyroidectomy in patients with uremia, *Ann. Intern. Med.* 96:34, 1982.
22. Fournier, A.E., et al.: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during hemodialysis: II. Factors affecting serum immunoreactive parathyroid hormone, *J. Clin. Invest.* 59:590, 1977.
23. Fraser, D.R., and Kodicek, E.: Unique biosynthesis by the kidney of a biologically active vitamin D metabolite, *Nature* 238:764, 1970.
24. Freitag, J., et al.: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure, *N. Engl. J. Med.* 296:20, 1978.
25. Garabedian, M., et al.: Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69:1673, 1972.
26. Geis, W.F., et al.: The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation, *Surg. Gynecol. Obstet.* 137:697, 1973.
27. Goldman, R., and Basset, S.H.: Phosphorus excretion in renal failure, *J. Clin. Invest.* 33:1683, 1954.
28. Gray, R.W., et al.: 25-Hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase: subcellular location and properties, *J. Biol. Chem.* 247:7538, 1972.
29. Gray, R.W., et al.: The metabolism of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in normal and anephric humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39:1045, 1974.
30. Haddad, J.G., Jr., and Wilgate, J.: Radioimmunoassay of the binding protein for vitamin D and its metabolites in human serum, *J. Clin. Invest.* 58:1217, 1976.
31. Harrison, H.C., Harrison, H.E., and Park, E.A.: Vitamin D and citrate metabolism: effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus, *Am. J. Physiol.* 198:433, 1958.
32. Heath, H.: Clometidine in hyperparathyroidism, *Lancet* i:990, 1980.
33. Holick, M.F., and Clark, M.B.: The photobiogenesis and metabolism of vitamin D, *Fed. Proc.* 37:8867, 1978.
34. Hruska, K.A., et al.: The predictability of the histologic features of uremic bone disease by non-invasive techniques, *Metab. Bone Dis. Rept. Res.* 1:50, 1978.
35. Hughes, M.R., et al.: Regulation of serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ calcium and phosphate in the rat, *Science* 190:578, 1973.
36. Jacob, A.L., et al.: Reduction by clometidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients, *N. Engl. J. Med.* 302:671, 1980.
37. Johnson, W.J., et al.: Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis, *Am. J. Med.* 58:877, 1974.
38. Kaye, M.: The effects of varying intakes of dietary calcium, phosphorus, and hydrogen ion on hyperparathyroidism due to chronic renal failure, *J. Clin. Invest.* 53:256, 1974.
39. Kuhlback, B., et al.: Secondary hyperparathyroidism and parathyroidectomy in terminal chronic renal failure, *Scand. J. Urol. Nephrol.* 43:140, 1977.
40. Lie, S.H., and Chu, H.L.: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydroxycholesterol (AT 10) and iron, *Medicine (Baltimore)* 28:103, 1943.
41. Mahaffey, J.E., and Fotts, J.T., Jr.: Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and etiology. In DeGroot, L.J., et al., editors: *Endocrinology*, New York, 1979, Grune & Stratton Inc. p. 739.
42. Mahoney, J.F., et al.: Hypophosphatemic osteomalacia in patients receiving hemodialysis, *Br. Med. J.* 2:148, 1976.
43. Mallett, L.C., et al.: Total parathyroidectomy and autogenous parathyroid graft placement for treatment of hyperparathyroidism due to chronic renal failure, *Am. J. Surg.* 146:737, 1983.
44. Mallett, R.B., Sainsbury, R., and Benton, C.: Failure of clometidine to suppress immunoreactive parathyroid hormone and hypercalcemia in primary hyperparathyroidism, *Postgrad. Med. J.* 57:943, 1981.
45. Malmgren, J.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, *Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.)* 70:1, 1983.
46. Messry, S.G., and Goldstein, D.A.: Is calcitriol [1,25(OH)₂D₃] harmful to renal function? *JAMA* 246:1875, 1979.
47. Messry, S.G., and Kaptein, E.M.: Renal osteodystrophy. In Krieger, D.T., Berdin, C.W., editors: *Current therapy in endocrinology*, 1983-1984, Philadelphia, 1983, B.C. Decker Inc., and St. Louis, 1983, C.V. Mosby Co. p. 745.
48. Messry, S.G., et al.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure, *Ann. Intern. Med.* 78:357, 1973.
49. Messry, S.G., et al.: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25(OH)₂D₃, *Kidney Int.* 9:457, 1976.
50. Moses, M.F., et al.: Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism, *Arch. Surg.* 115:578, 1980.

51. Muthhead, N., et al.: Long-term effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in renal osteodystrophy, *Q. J. Med.* 304:627, 1982.
52. Ogg, C.S.: Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism, *Br. Med. J.* 4:331, 1967.
53. Ogg, C.S.: The intestinal absorption of 47 Ca by patients in chronic renal failure, *Clin. Sci.* 34:467, 1968.
54. Ogg, C.S.: Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism, *Kidney Int.* 4:165, 1973.
55. Ott, S.M., et al.: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy, *N. Engl. J. Med.* 307:709, 1982.
56. Parke, T.F., et al.: Jejunal absorption and secretion of calcium in patients with chronic renal disease on hemodialysis, *J. Clin. Invest.* 54:368, 1974.
57. Pandras, J.P.: Parathyroid disease in long-term maintenance hemodialysis, *Arch. Intern. Med.* 134:312, 1969.
58. Ponchon, G., and DeLuca, H.F.: The role of the liver in the metabolism of vitamin D, *J. Clin. Invest.* 49:1273, 1969.
59. Reiss, E., and Slatopolsky, E.: Secondary (adaptive) hyperparathyroidism. In DeGroot, L.J., et al., editors: *Endocrinology*, New York, 1979, Grune & Stratton Inc., p. 745.
60. Reiss, E., et al.: The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man, *J. Clin. Invest.* 49:2146, 1970.
61. Robinson, M.F., Johnson, W.J., and Heath, H.: Cimetidine treatment of azotemic secondary hyperparathyroidism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54(6):1205, 1982.
62. Saxe, A.W., et al.: Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery, *Arch. Surg.* 117:538, 1982.
63. Sherwood, L.M., et al.: Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate, *Endocrinology* 83:1043, 1968.
64. Sicard, G.A., and Wells, S.A., Jr.: Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. In Kaplan, E.L., editor: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, Edinburgh, 1963, Churchill-Livingstone, Inc., p. 263.
65. Sicard, G.A., et al.: Parathyroid levels after subtotal and total (autotransplantation) parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism, *J. Surg. Res.* 30:541, 1980.
66. Sivala, A., et al.: Parathyroidectomy in chronic renal failure, *Acta Chir. Scand.* 145:19, 1979.
67. Slatopolsky, E., et al.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog, *J. Clin. Invest.* 50:492, 1971.
68. Slatopolsky, E., et al.: On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake, *Kidney Int.* 3:147, 1972.
69. Slatopolsky, E., et al.: How important is phosphate in the pathogenesis of renal osteodystrophy? *Arch. Intern. Med.* 139:848, 1978.
70. Smith, J.E., and Goodman, D.S.: The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma, *J. Clin. Invest.* 50:2159, 1971.
71. Stumbar, S.W.: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism, *Lancet* 1:793, 1980.
72. Sweatman, A.C., and Black, C.H.: Surgical treatment of hyperparathyroidism, *South. Med. J.* 71:307, 1979.
73. Takagi, H., et al.: Image diagnosis of parathyroid glands in chronic renal failure, *Ann. Surg.* 196:74, 1983.
74. Tanaka, Y., and DeLuca, H.F.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus, *Arch. Biochem. Biophys.* 150:566, 1973.
75. van der Velden, P.C., et al.: Dissociation between changes in immunoreactive parathyroid hormone and its biological indices induced by cimetidine in primary hyperparathyroidism, *Acta Med. Scand.* 210(6):467, 1981.
76. Wells, S.A., et al.: Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results, *Surgery* 78:34, 1975.
77. Wells, S.A., et al.: Transplantation of the parathyroid glands: current status, *Surg. Clin. North Am.* 50:167, 1979.



رَبَابُ الثَّانِعِ
المعالجة الجراحية
SURGICAL TREATMENT

المعالجة الجراحية SURGICAL TREATMENT

إن بالامكان، بل ومن الواجب أن تكون جراحة الدرقية عملية مأمونة بنسبة إمرراض ضئيلة ونسبة وفاة لا تذكر تقريباً؛ إذ تقع الدرقية في مكان تحت الجلد في الرقبة، مما يسمح باستئصالها دون تأثير كبير على المريض، ويمكن إخراج معظم المرضى من المستشفى خلال يومين الى ثلاثة بعد الجراحة. والعضلة الوحيدة التي تقطع عادة في أثناء الجراحة، هي عضلة البلا تيزما platysma؛ وتحرك العضلات الأخرى وحشياً بقطع الطبقات اللفافية في خط الوسط. و يوجد مع ذلك أنسجة مهمة حيوية بالقرب من الغدة الدرقية، من الواجب اجتنابها، مثل عصبي الخنجرة الراجعين، والغدد الدرقية، وعصبي الخنجرة الخارجيين، والرغامى، والمريء.

والهدف من هذا الباب هو تحديد طريقة استئصال الدرقية خطوة خطوة. وقبل الجراحة، يجب إعلام المريض عن الأسباب التي دعت الى الجراحة، والطرق البديلة التي يمكن استعمالها، والمخاطرة الكامنة والفوائد المرجوة من العملية. ويجب أن يتلقى المريض فحصاً طبياً شاملاً للتأكد من أنه سوي درقياً، وأن خطورة المضاعفات من المشكلات الأخرى مثل الأمراض القلبية التنفسية في أثناء الجراحة، متدنية. وتجري الفحوصات المخبرية لمرضى الدراق غير السمي قبل الجراحة عموماً، احترازاً من تزامن حالات طبية أخرى. ويجب مع ذلك بالفعل، قياس مستوى ت ٤ المصلي ومنسب التيروكسين الحر لجميع المرضى بغدد درقية شاذة. ويجب قياس الموجهة الدرقية TSH المصلية إذا اشتبه بوجود قصور درقي، وقياس مستوى ت ٣ المصلي إذا اشتبه بوجود فرط درقي.

البنسج ANESTHESIA

تتطلب جراحة الدرقية وجود اختصاصي تخدير متمرس، لأن اعطاء البنسج هو مكمّن الخطر الأكبر في أثناء عملية استئصال الدرقية من جراح متمرس. وانتقاء علاج بدء التبنسج الذي يختاره المخدر مماثل لما يستعمل في العمليات الجراحية الأخرى. ويجب أن

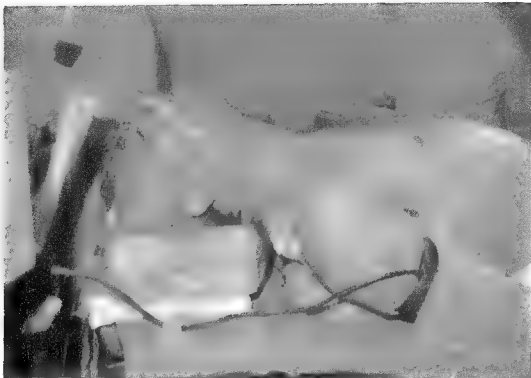
يستعمل المخدر في الغالب، الأدوية التي يألفها أكثر ما يمكن. ولدى تخدير مرضى قصور الدرقية الذين يحتاجون الى عمليات طارئة، يجب استعمال أقل جرعة ممكنة من علاج بدء التبنيج تحقق العمل المطلوب، بسبب بطء استقلاب الأدوية عندهم. وعند تخدير المرضى الذين يشتبه وجود فرط درقي عندهم، ويحتاجون الى عمليات طارئة، يجب توافر البروبرانولول ومغولود لوجول Lugols للاستعمال الوريدي، في الحالة التي يوحى بها سلوك المريض في أثناء الانعاش، باحتمال نوبة درقية (راجع ما كتب عن فرط الدرقية). ويجب الانتباه الى احتمال وجود سرطان الدرقية اللبي وورم القواتم pheochromocytoma المتزامن، عند أي مريض بعقيدة درقية، خصوصاً اذا كان لديه فرط ضغط الدم. ويجب تشخيص هاتين الحالتين قبل بدء التخدير بسبب إمكانية إثارة نوبة فرط ضغط دموي. واذا حدث ذلك يجب معالجة مثل هذا المريض بنيتروبروسايد nitroprusside. ومن مضاعفات البنج النادرة، ذات القدرة القاتلة، فرط الحرارة الخبيث، الذي يحدث عادة لدى الأفراد العضليين؛ وعلاجه المفضل هو دانترولون dantrolone.

ويجب تنبيب intubation جميع المرضى بالفعل، لاعطاء الجراح فرصة أفضل في إجراء العملية، ولحماية مجرى الهواء الى الرئتين من الرشف aspiration. و ينزع الانبوب الرغامي الفموي من المريض دائماً، بعد الانتهاء من العملية.

وضع المريض في أثناء الاستئصال الدرقي

POSITION OF PATIENT DURING THYROIDECTOMY

يجب وضع المريض بعناية على طاولة العمليات، ورقبته مفرطة الامتداد (الشكل ٩-١). ويدفع الوضع في هذا الشكل، الدرقية الى جهة الرأس والى الأمام، من خلف قبضة القص manubrium. ويجب وضع وسادة أو مجموعة ملاءات مطوية موازية لسلسلة الظهر. ويجب أن تكون الوسادة عريضة لدرجة تمنع المريض من الميلان، وضيقة لدرجة تسمح بهبوط الكتفين الى الخلف. وتوضع وسادة كعكية أو صغيرة خلف رأس المريض لمنع من الحركة (الشكل ٩-١)، وتغلق العينان وتلصق بعناية، لمنع حدوث سحبات في القرنية، ويجب أن تكون الرقبة ممتدة أقصى ما يمكن، مع العناية في تدعيم مؤخرة الرأس. وغالباً ما تكون درجة فرط امتداد الرقبة محدودة لدى المرضى الكبار في السن. ومن المهم جداً العناية في وضع المريض، لضمانة حمايته، وليكون في وضع مريح جداً، وجسمه



الشكل ٩ - ١

وضع المريض في أثناء العملية

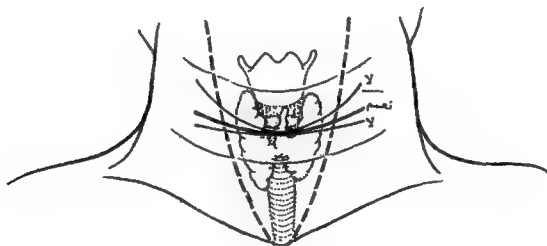
متناسق، حتى ينفذ الجرح في المكان المناسب، و يوافق خطوط لانجر Langer's lines. ورفع الجهة الرأسية من طاولة العمليات بمقدار بسيط، حوالي ٥ الى ١٠ درجات، مفيد في خفض احتقان الأوردة. ويجب وضع الملاءات الجراحية بحيث يمكن مشاهدة الوجهة الأمامية للرقبة كلها من ثلثة القصص الى الذقن، ومن الناحية الخلفية للعضلة القصية الترقوية الحشائية sternocleidomastoid الى العضلة الأخرى. ويوصى بخياطة الملاءات الى المريض حتى لا تنزح من مكانها في أثناء العملية الجراحية، وحتى تتوافق مع شكل رقبة المريض.

الاستئصال الدرقي THYROIDECTOMY

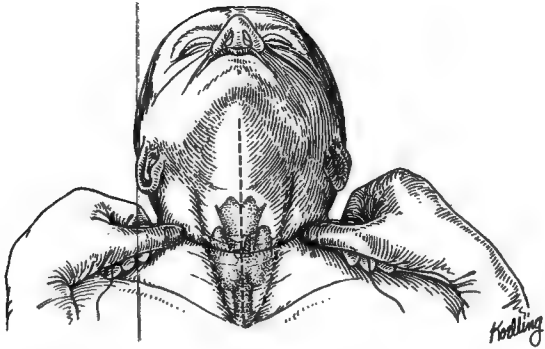
ان موقع جرح الاستئصال الدرقي وشكله، وتناسقه، وطوله، مهم جداً. ويجب أن يتوافق مع خطوط الرقبة العادية أو الثنيات الجلدية، وأن يمتد بالتساوي على جانبي خط الوسط (الشكل ٩ - ٢). ويجب ألا يكون مستقيماً أو كثير الانحناء. ورغم أن معظم الجروح تشفى بقدر قليل من التشويه الجمالي، يتكون لدى بعض المرضى ندبة غليظة وجذرة

keloid . والندب الغليظة أكثر شيوعاً عند المرضى الصغار في السن ذوي البشرة الداكنة ، وعند الأطفال .

ومن المهم قبل تنفيذ الجرح وضع علامة على خط الوسط وطرفي الجرح المقترح على الرقبة (الشكل ٩ - ٣) بقلم معقم ، وليس بالمشروط مطلقاً . فإذا كان المريض مُكوّن جُذرات ، يترك المشروط ندبة بشعة إذا استعمل في وضع العلامات . ويخطط مكان الجرح بالضغط عليه بخيط حريري قياس 0-2 . ويمكن عمل ذلك عندما يكون المريض مستيقظاً ، أي قبل بدء التخدير ، أو بعد أن ينام المريض ويتم ترتيب وضعه . ومن الحقائق التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند وضع تخطيط الجرح ، أن نتذكر أن برزخ الدرقية يقع دائماً تحت الغضروف الحلقى بقليل . ولذلك يجب تنفيذ الجرح حوالي ١ سم تحت الغضروف الحلقى ، لأنه عندئذ يتمركز فوق الدرقية مباشرة (الشكل ٩ - ٣) . وانني أنفذ الجرح عند الرجال في موقع سفلي أكثر مما أنفذه عند السيدات ، حتى يكون اخفاؤه خلف الباقة ممكناً . ومن المهم عدم تنفيذ الجرح في مكان سفلي أكثر من ذلك ، لأن الندبة الجراحية تنزع نحو الاتساع إذا وقعت على قبضة القص . وسيقع الجرح في مكان سفلي أكثر مما هو متوقع ، بسبب وضع رقبة المريض المفرط في الامتداد في أثناء الجراحة . كما أن للجروح قابلية في الهبوط الى أسفل أيضاً بتقدم عمر المريض . ويعتمد طول الجرح على امتلاء الرقبة ، وحجم الغدة الدرقية ،



الشكل ٩ - ٢
شكل وموقع الجرح .

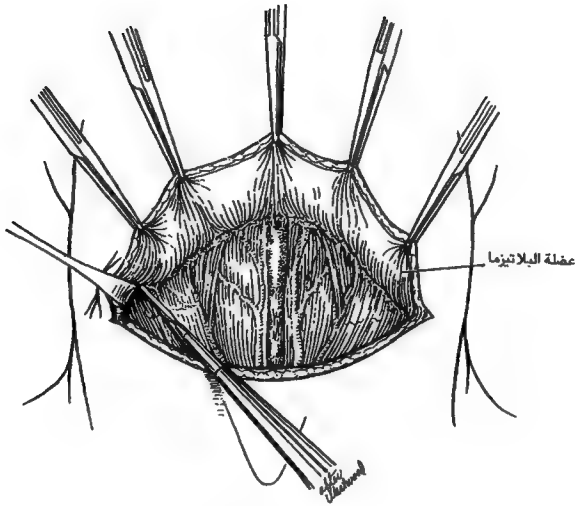


الشكل ٩ - ٣

أسلوب تعيين مكان الجرح.

وعلى قابلية الرقبة للامتداد المفرط؛ إذ يجب عمل الجروح صغيرة عند مرضى بعقيدات درقية أو دراقات صغيرة، وعند ذوي الرقبة الرفيعة الواسعة الحركة.

ويجب أن ينفذ الجرح عامودياً على جلد المريض ليشمل الأنسجة تحت الجلد وعضلة البلاتيزما. (وتوجد الأوردة الوداجية jugular الأمامية وغيرها في اللغافات fasciae الواقعة أمام العضلة القصية اللامية sternohyoid مباشرة). ويجب تحريك الجلد والدهن تحت الجلد وعضلة البلاتيزما كطبقة واحدة (الشكل ٩ - ٤). و يوجد مستوي غير وعائي تحت عضلة البلاتيزما مباشرة، يُسمح بتشريجه بالمشروط أو الكي الكهربائي، دون خسارة للدم. ويجب تحريك السديلة flap العليا الى أعلى حتى مستوى الثلمة الدرقية؛ ويجب تحريك السديلة السفلى الى أسفل حتى مستوى الترقوتين والثلمة القصية. وبمجرد تحريك السديلتين، توضع ملاءات على الجلد، إضافة الى مبعاد ذاتي (الشكل ٩ - ٥ أ). ويهيا مستوى تشريحي في خط الوسط بين العضلات الاسارية strap muscles. ويمتد التشريح فيه من الغضروف الدرقي الى الثلمة القصية. وبعد قطع اللقافة بين العضلتين القصية اللامية،

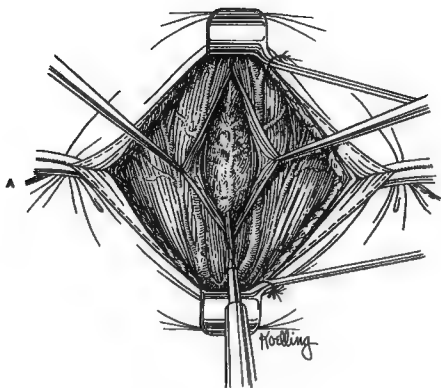


الشكل ٩ - ٤

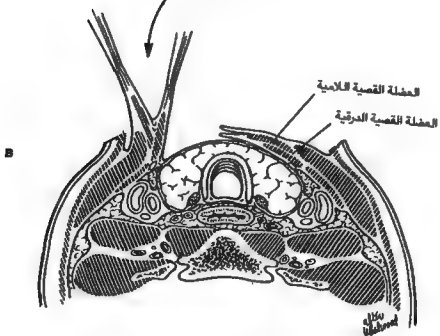
تحريك عضلة اليبلا تيزما.

تشاهد العضلتان القصية الدرقية التي تقع الى الخلف، وباتجاه جانبي بعض الشيء، بالنسبة للعضلتين القصية اللامية. وللحصول على كشف أفضل، تشرح العضلتان القصية اللامية من العضلتين القصية الدرقية (الشكل ٩ - ٥ ب).

ويمكن عمل هذا الاجراء في جهة واحدة أو جهتين، حسب الحاجة الى كشف جانب واحد أو جانبيين. ويجب تشرح العضلة القصية الدرقية من الغدة الدرقية، بدفع الدرقية الى الخلف والى الجهة الأنسية، وشد العضلات الى الأمام والجهة الجانبية بلطافة (الشكل ٩ - ٦ أ). وعندها يتم تعيين الوريد أو الأوردة الدرقية الوسطى وربطها (الشكل ٩ - ٦ ب). وبمجرد أن يتقدم التشرح خلف الأوعية الدرقية الوسطى، لا يكون عصب



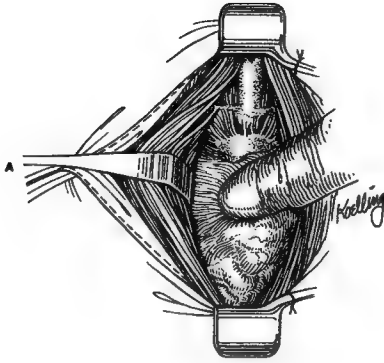
فصل العضلات الاسارية



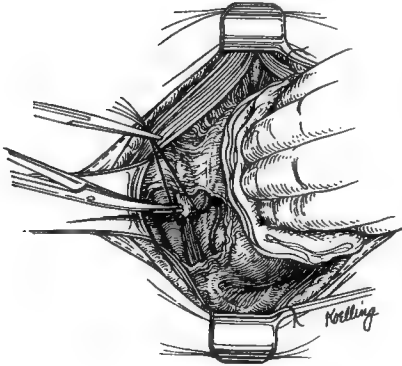
الشكل ٩ - ٥

١ - موقع المبعاد الثابت ذاتياً self-retaining retractor.

ب - مستويات التشريح.



(أ)



(ب)

الشكل ٩ - ٦

(أ) تحريك القذرية.

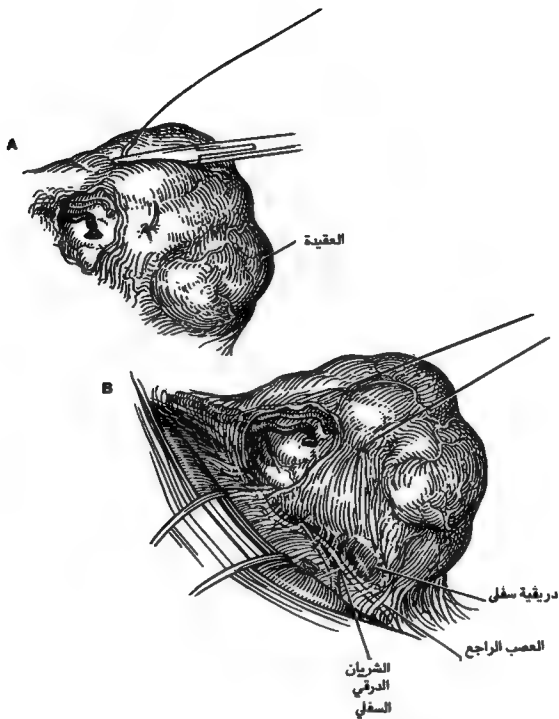
(ب) قطع وريد القذرية الأوسط.

الحنجرة الراجع والغدتان الدرقيتان بعيدة عن مكان التشريح .

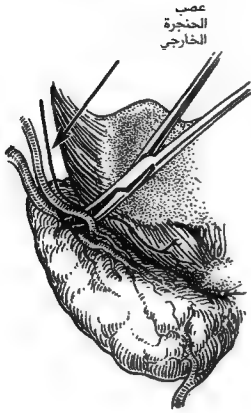
وحالما يتم ربط الوريد أو الأوردة الدرقية الوسطى وقطعها ، تدفع الأنسجة المحاذية للدرقية بعيداً ، أو تسلخ من الغدة الدرقية بلطافة . وتوضع غرزة 2-0 في عمق الدرقية وتستعمل في الشد عليها . ويجب الا توضع هذه الغرزة داخل العقيدة لتجنب انتشار الخلايا السرطانية في موضع العملية ، ولكن يجب وضعها عميقة داخل الدرقية حتى لا تقطع النسيج الدرقي (الشكل ٩-٧ أ) . ثم تدفع الدرقية أنسياً بعد ذلك حتى يكون بالامكان تعيين عصب الدرقية الراجع والغدتين الدرقيتين فيما بعد . وعند شد الدرقية في اتجاه سفلي جانبي ، توضع الأوعية الدموية للقطب الدرقي الأعلى في وضع متوتر ، مما يجعل تعيينها ممكناً . ويمكن ابعاد الأنسجة من على جانب الجزء الأعلى للغدة الدرقية بلطافة ، باستعمال ملقاط كيللي Kelly clamp أو شاشة صغيرة مفتولة peanut sponge . وبما أن عصب الحنجرة الراجع يدخل العضلة الحلقية الدرقية cricothyroid ، في موقع الى الأسفل من الجزء الأعلى لفص الدرقية ، وتحت الفص السفلي لخصروف الدرقية ، فان تحريك الدرقية ينفذ بسرعة في هذا المكان .

و يوجد عصب الحنجرة الخارجي الى الجهة الأنسية من أوعية القطب العلوي ، وهو يسير على العضلة الحلقية الدرقية (الشكل ٩-٨) . وعصب الحنجرة الخارجي فرع من عصب الحنجرة العلوي . ويجب الحذر لئلا يتأذى هذا العصب لأنه يغذي العضلة الحلقية الدرقية ، التي تعمل على زيادة توتر الأوتار الصوتية . وإذا تأذى ، لا يستطيع الفرد أن يصيح أو أن يغني النغمات العالية . ومن أسماء هذا العصب الأخرى ، عصب النغمة العالية ، أو عصب أميليتا جالا كورسي ، وهي مغنية الأوبرا الشهيرة التي تأذى عصب حنجرتها الخارجي في أثناء الجراحة الدرقية . ولا يزيد حجم هذا العصب على خيط العنكبوت ، وهو يصاحب الشريان الدرقي العلوي عند ١٥% من المرضى . وأفضل طريقة لتجنب ايدائه هي الابتعاد الى الجهة الجانبية من العضلة الحلقية الدرقية ، ووضع الملقاط على أوعية الدرقية العلوية من الناحية الأنسية باتجاه جانبي ، لئلا يلتقط العصب في رأس الملقاط (الشكل ٩-٨) .

ويجب عدم ترك أي نسيج درقي فوق الملقاط عند قطع أوعية الدرقية العلوية ، لأن تسجيل قبط خارج منطقة الدرقية على تفريسة درقية فيما بعد ، يعرض المريض الذي يعاني

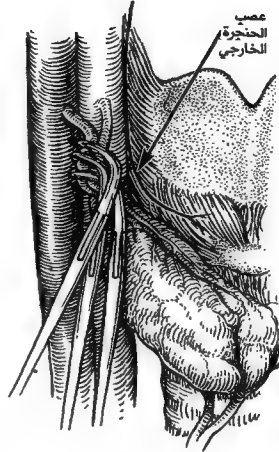


الشكل ٩ - ٧
 (أ) وضع غرزة داخل الدرقية.
 (ب) تعيين الورم والعصب والغدد الدرقية.



الشكل ٩ - ٩

قطع فروع أوعية القطب العلوي.



الشكل ٩ - ٨

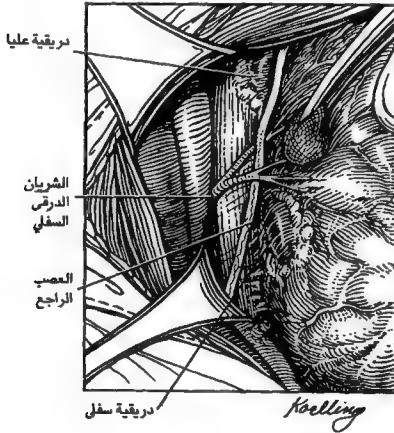
عصب الحنجرة الخارجي.

من السرطان للاشتباه بوجود نقيطة خبيثة لديه، بينما هي في الواقع نسيج درقي عادي. وتستعمل ثلاثة ملاقط ذوات زاوية قائمة لالتقاط أوعية القطب العلوي، وتربط بعقدة من الحرير رقم 2-0. وتستعمل الملاقط الثلاثة لتجنب إمكانية النزف من الأوعية التي ترتد إلى أعلى إذا انزلق أحد الملقطين العلويين من على الأوعية الدموية، أو إذا انحلت العقدة (الشكل ٩-٨).

وانني أعدل طريقتي عند معالجة المغنيات المحترفات، فأربط أوعية الدرقية العلوية فرادى، على محفظة قطب الغدة الدرقية العلوي وليس فوقه (الشكل ٩-٩)، وبذلك أتفادى إمكانية إيذاء عصب الحنجرة الخارجي.

و بمجرد ربط أوعية القطب العلوي، تشد الدرقية أنسياً، وتزاح الأنسجة ببطافة من على الغدة. وتربط الأوعية فرادياً بعد التأكد من أنها ليست عصب الحنجرة الراجع. وبإبعاد الغمد السباتي carotid sheath، يسهل استئصال الفص الدرقي، حيث إن هذا الاجراء يجعل الشريان الدرقي السفلي متوتراً، ويمهد لرؤية عصب الحنجرة الراجع عندما يمر تحت (عادة) أو فوق (أحياناً) الشريان الدرقي السفلي. ويمتد عصب الحنجرة الراجع عادة في مسار مائل في عمق الأخدود الرغامي المريئي، حيث يكون في وضع جانبي بعض الشيء في جزئه الأسفل، وفي وضع أنسي في جزئه الأعلى (الشكل ٩ - ١٠). ويلاحظ وعاء صغير (وعاء عصبي) على سطح هذا العصب دائماً، مما يساعد في تعيينه.

ويجب تعيين الغدتين الدرقيتين بعد تعيين عصب الحنجرة الراجع. وتقع الغدة



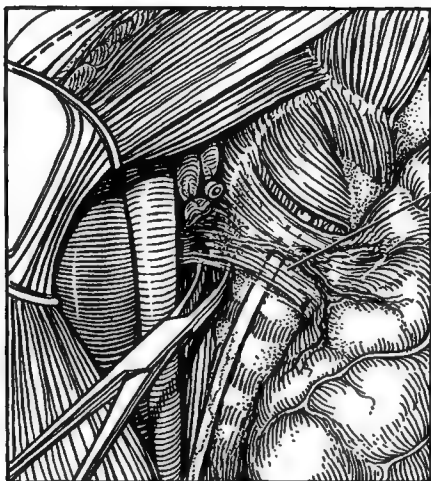
الشكل ٩ - ١٠

عصب الحنجرة الراجع وموقعه بالنسبة الى الغدة الدرقية.

الدريقية السفلى عادة الى الأمام من عصب الحنجرة الراجع، وإلى الأسفل من شريان الدرقية السفلي. وتقع الغدة الدرقية العليا في موقع خلفي أكثر وراء الغدة الدرقية، وإلى الناحية الخلفية الأنسية من عصب الحنجرة الراجع (الشكل ٩-١٠). وإذا أزيلت وعائية إحدى الغدد الدرقية، يجب إزالتها، وبعد التأكد منها بفحص المقطع المجد، تنفّس في قطع كل منها ١ مم، في جيوب منفردة في العضلة القصية الترقوية الخشائية sternocleidomastoid. وباستعمال مواقع عديدة لهذه الطعومات، تتدنى فرصة انعدام الدرقية، بسبب التورم الدموي حول النسيج المنفّس، والنخر اللاوعائي المتسبب عنه.

ويمكن ربط الأوردة الدرقية السفلى بأمان، وملاحظة الرغامي في هذه المرحلة. كما يمكن قطع البرزخ في ذلك الوقت، مما يساعد في استئصال الفص. ثم يستمر التشريح باتجاه علوي بازاحة الغدتين الدريقتين من الغدة الدرقية على سوقة وعائية واسعة بقدر الامكان، مع أخذ الحيلة لعدم إيذاهما أو إيذاء عصب الحنجرة الراجع. ويجب عدم إمساك الغدد الدريقية بالمقاط. وكثيراً ما نجد عصب الحنجرة الراجع على الدرقية عندما يمتد التشريح الى أعلى، حيث يوجد رباط بيرى ligament of Berry وقبل أن يدخل العصب الجزء الخلفي الأنسي من العضلة الحلقية الدرقية مباشرة (الشكل ٩-١١). وفي هذا الموقع بالذات، حيث يوجد رباط بيرى، يكون العصب أكثر عرضة للإيذاء. ورباط بيرى عبارة عن أوعية وأنسجة ضامة كثيفة، تربط الدرقية بحلقتي الرغامي الأُوليين. وقد يمتد النسيج الدرقي الى الخلف وراء عصب الحنجرة الراجع، لذلك يجب أخذ العناية لئلا يتأذى العصب. وعادة ما يوجد في هذا المكان، شريان ووريد صغيران، خلف العصب الراجع مباشرة (الشكل ٩-١١). ويجب عدم إمساك الأوعية الدموية في هذا المكان قبل أن يشاهد العصب الراجع.

وبمجرد تشريح العصب الراجع من الغدة الدرقية في أعلى موقع له، وقطع رباط بيرى بألة حادة، يمكن تشريح الدرقية بسرعة من الرغامي التي تبدو بيضاء. ويجب أن نبحث عن الفص الهرمي قرب خط الوسط، وهو موجود عند ٨٠% من الأفراد، ويجب استئصاله مع الفص الدرقي والبرزخ. وتقطع الدرقية (إذا لم يتم ذلك من قبل) بوضع خيوط حريرية 2-0 في مكان القطع (الشكل ٩-١٢). ومن المهم إزالة البرزخ لسببين. أولاً، إذا وجد سرطان داخل البرزخ، فمن الأفضل استئصاله قبل أن تتوافر له فرصة لغزو



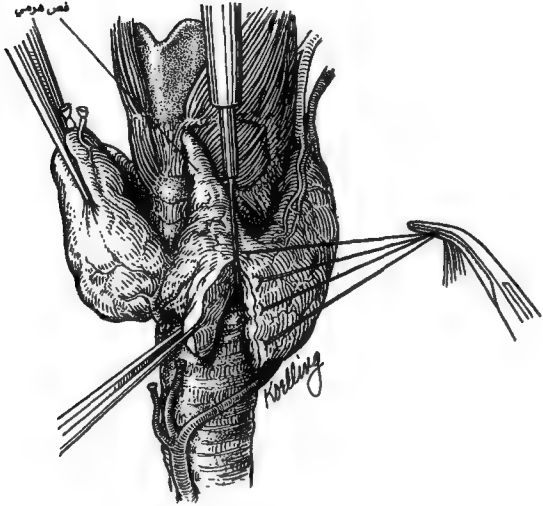
Koelling

الشكل ٩ - ١١

رباط بييري Berry ligament

الرغامي. ثانياً، اذا حدث تصخم معاوض في الدرقية الباقية بعد استئصال الدرقية النصفية، فان إزالة البرزخ ستمنع النسيج الباقي من ترك وصمة أو كتلة بشعة في الجزء الأوسط من الرقبة.

واذا كان الاستئصال الفصي هو المقر فقط، يحبس الفص الدرقي المتبقي من خلال العضلات الاسارية، حتى لا تنتهك المستويات الجراحية، لأن الحاجة قد تدعو إلى استئصال ذلك الفص في المستقبل. وبعد ذلك يفصل الجرح بمحلول لاكتات رينجر Ringers lactate دافئ ويغاط الجرح طبقة طبقة، بتقريب العضلتين القصية الدرقية

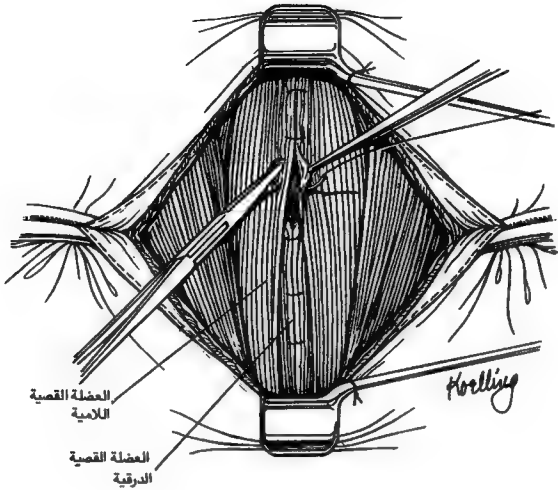


الشكل ٩ - ١٢

قطع البرزخ.

والعضلتين القصصية اللامية الى خط الوسط، ثم تخاط البلا تيزما بخيط ديكسون 4-0 (الشكل ٩ - ١٣). ويفلق الجلد بمشابك فراشية الشكل (٩ - ١٤)، أو بغرز. والمنازع drains ضرورية فقط اذا استؤصل دراق كبير جداً، أو اذا ترك فراغ كبير.

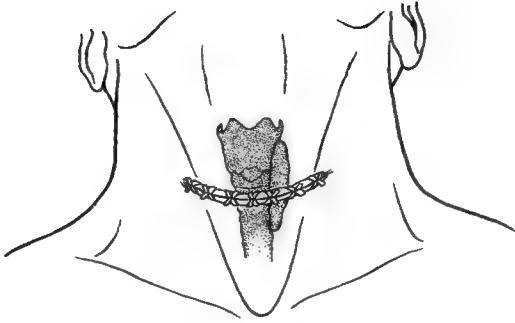
واذا كان إجراء استئصال درقي دون الكامل مقررأ على الجانب المقابل، (مثلا لمصابين بمرض جريفز أو بعض المصابين بسرطان الدرقية)، يربط وريد أو أوردة الدرقية السفلى وتقطع. ثم تحرك أوعية القطب العلوي، ويتم التقاطها وقطعها كما ذكر سابقاً. ويوضع بعد ذلك ملقاط كيللي منحنى curved Kelly clamp على الجهة الجانبية من



الشكل ٩ - ١٣
غلق طبقة العضلات.

الدرقية لتحديد الموقع الذي سينتهي اليه التشریح في الجهة الخلفية الجانبية، في مكان أمام عصب الخنجره الراجع والغدتين الدرقيتين (الشكل ٩ - ١٥).

ثم توضع ثلاث مجموعات من ملاقط كيللي. وبالاتماد على اتجاه وضع هذه الملاقط، يمكن ترك درقية متبقية صغيرة أو كبيرة (الشكل ٩ - ١٦ أ)، ويستعمل بعد ذلك مقص مستقيم في قطع النسيج الدرقي بين ملقطين جانبيين وملقط أنسي في كل موقع (الشكل ٩ - ١٦ ب). وتوضع الملاقط العديدة قبل ربط أي وعاء دموي (الشكل ٩ - ١٦ أ). وباستعمال ملقطين جانبيين، لا تكون هناك حاجة لوضع عقدة حول رأس الملقط العميق مما يسهل الاجراء (الشكل ٩ - ١٦ ج). وهذه طريقة مأمونة، الا أنه يجب اجتناب اختراق محفظة الدرقية الخلفية بهذه الملاقط، حتى لا يتأذى العصب الراجع أو الغدد



الشكل ٩ - ١٤
غلق الجلد بمشابك.

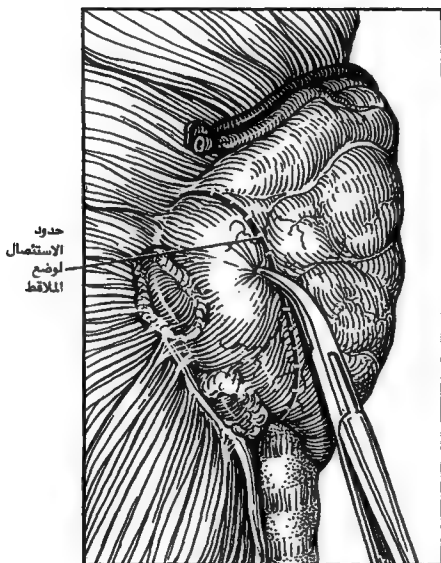
الدرقية .

ومن الممكن أن تغطى عطفة الدرقية الجانبية الى المحفظة الأنسية أو الى اللفافات أمام الرغامى (الشكل ٩-١٧).

وإذا كان إجراء استئصال درقي كامل مقررأ، يستخدم الاجراء نفسه الذي تم وصفه في استئصال فص درقي، على الجانبين. وإذا كان هناك شك في احتمال إيذاء عصب حنجرة راجع أو في حيوية الغديتين الدريقتين (في الجانب الذي يستأصل أولاً*)، يفضل عندئذ ترك نسيج درقي متبق صغير (في الجانب الآخر*) لتجنب امكانية حدوث قصور درقي أو إيذاء عصبي الحنجرة الراجعين على الجانبين. و بالامكان اجتثاث النسيج الدرقي المتبقي باليود المشع فيما بعد.

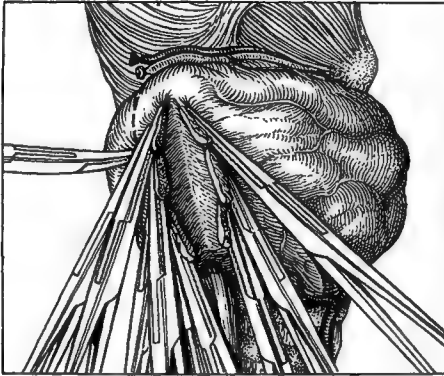
وهناك إجراء آخر يساعد في استئصال الدرقية الكامل وهو عدم التشريح وعدم تحريك الأنسجة الى جانب الغدة الدرقية، ولكن بالبقاء بمحاذاتها مباشرة وربط الأوعية

* المترجم



الشكل ٩ - ١٥

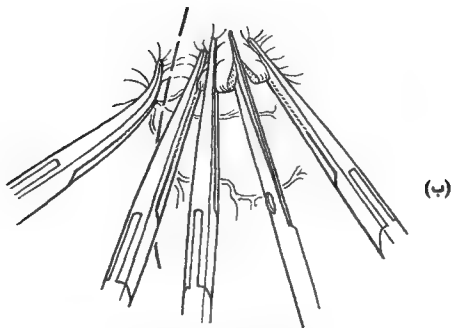
الملاقط المنحني يحدد مدى التسليخ في الخلف . وتستعمل ملاقط مستقيمة في استئصال الدرقية دون الكامل.



(1)

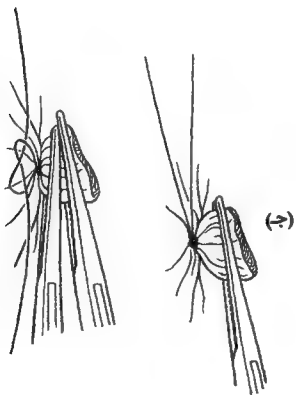
Korrelling

الشكل ٩ - ١٦
 (١) أسلوب الملاقط المتعددة في استئصال الدرقية دون الكامل.



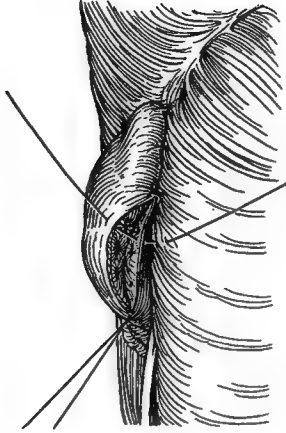
الشكل ٩-١٦ (تتمة)

ب) أسلوب الملاقط الثلاثة واستعمال المقص المستقيم.



الشكل ٩-١٦ (تتمة)

ج) الغاية من أسلوب الملاقط الثلاثة ووضع الرابطة.



الشكل ٩ - ١٧

قطب المحفظة الدرقية الأمامية الى الرغامى.

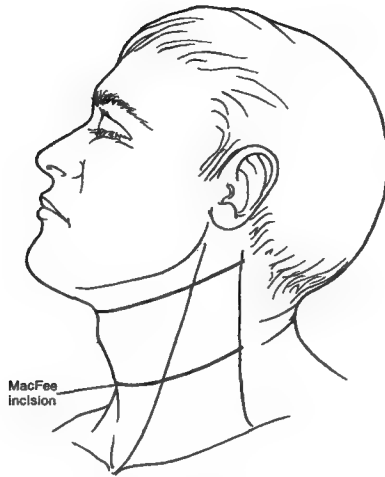
الدموية على المحفظة الدرقية. ويجب تعيين الغدد الدرقية وتحريرها بعناية فائقة من الدرقية، وهذا سيحتفظ بسويقة دموية واسعة، لأن الأنسجة الجانبية تبقى سليمة. ويجب عدم قطع الشريان الدرقي السفلي أو ربطه دون قطع، لأنه يغذي الغدد الدرقية العليا والسفلى عند معظم المرضى. واستئصال الدرقية بهذا الأسلوب أبسطاً بعض الشيء من الأسلوب الموصوف سابقاً (الذي يتم فيه تعيين عصب الحنجرة الراجع في البداية)، لأن كمية صغيرة جداً من الأنسجة تقطع باتباع الأسلوب الأخير، لتفادي إمكانية إيذاء عصب الحنجرة الراجع. ويقدم الأسلوب الأخير أيضاً أفضل طريقة للاحتفاظ بالتغذية الدموية الى الغدد الدرقية.

استئصال الدرقية وتسليخ الرقبة معاً

COMBINED THYROIDECTOMY AND NECK DISSECTION

يستعمل تسليخ الرقبة المتصل في الجهة ذات الورم الدرقي الأوسع انتشاراً، لمرضى سرطان الدرقية الحليمي والجريبي الذين لديهم عقد ليمفاوية مجسوسة سريريا، ولمرضى سرطان الدرقية اللبي. ويستأصل جميع النسيج الليمفاوي في ذلك المكان. وتمتد منطقة التشريح في تسليخ الرقبة المعدل من العضلة شبه المنحرفة trapezius خلفاً إلى العضلات الامارية على الجهة المقابلة أماماً. ويمتد التشريح من حد سفلي بمستوى الترقوة الى وسط الذقن وحافة الفك السفلي (إذا كان هناك مرض عقدي واسع)، وإلى مستوى اللامية إذا اشتمل المرض السريري على العقد الليمفاوية السفلية فقط. وإذا كانت العقد الليمفاوية مجسوسة سريريا على الجانبين، يجب تأخير تسليخ الرقبة في الجهة المقابلة مدة ستة أسابيع على الأقل، للحد من احتمال حدوث وذمة في الدماغ، إما بسبب تجلط الوريدين الوداجيين الداخليين أو بسبب استئصالهما في أثناء الجراحة. وانني أوسع جرح كوخر الطوقي Kocher collar incision عند إجراء تسليخ رقبة متصل، لمرضى بسرطان درقي، إلى حافة العضلة القصية الترقوية الخشائية الخلفي (جرح ماكفي Macfee incision) (الشكل ٩-١٨). وأنا أفضل ذلك على جرح عامودي، بسبب منظره الممتاز. وأحياناً يلزم إجراء جرح مستعرض آخر، أعلى من الجرح الدرقي الموسع وموازي له، لدى المصابين بمرض واسع جداً (الشكل ٩-١٨).

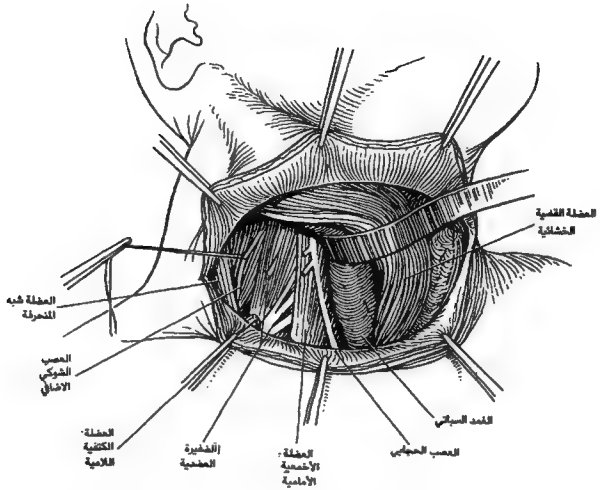
وتستأصل الغدة الدرقية على النحو الذي وصف سابقاً. وما لم يكن هناك ورم كبير حول العصب الشوكي الاضائي spinal accessory، أو أن الورم قد غزا العضلة القصية الترقوية الخشائية أو الوريد الوداجي الداخلي، فإن هذه الأنسجة تترك كما هي. وتقطع اللغافات أمام الجزء السفلي من العضلة القصية الترقوية الخشائية وخلفه. ومن الممكن مشاهدة وريد تحت الترقوة subclavian وراء العضلة القصية الترقوية الخشائية وخلف الترقوة وأمام العضلة الأخمعية الأمامية scalenus anticus، ويجب الابتعاد عن هذا الوريد. وتصب القناة الصدرية في الجهة اليسرى، والقناة الاضائية في الجهة اليمنى، في الجهاز الوريدي، في الوجهة الخلفية الجانبية من اتصال الوريد الوداجي الداخلي بوريد تحت الترقوة. وإذا تأذت القناة الصدرية أو القناة الاضائية في أثناء التسليخ، فبالإمكان ربطهما



الشكل ٩ - ١٨
جرح ملكفي MacFee incision.

بأمان. والأنسجة الأخرى التي يجب تحاشيها هي الغمد السباتي، والعصب الحجابي (الذي يسير على العضلة الأذمية الأمامية)، والصفيرة العضدية brachial plexus (التي تقع الى الجهة الخلفية الجانبية من العضلة الأذمية الأمامية، وأمام العضلة الأذمية الوسطى) (الشكل ٩ - ١٩ أ). وتشكل اللفافات التي تغطي العضلات الأذمية أرضية التسليخ العميقة. ويسير العصب الحجابي في اتجاه رأسي خلف هذه اللفافات.

ويجب إبعاد الغمد السباتي أنسيا ثم جانبياً لازالة جميع العقد الليمفاوية. وعند ذلك تنكشف السلسلة الودية sympathetic chain خلف الغمد السباتي. ويتابع التسليخ الى أعلى، وحدوده الأمامية هي حافة العضلة الكفية اللامية omohyoid الأمامية.

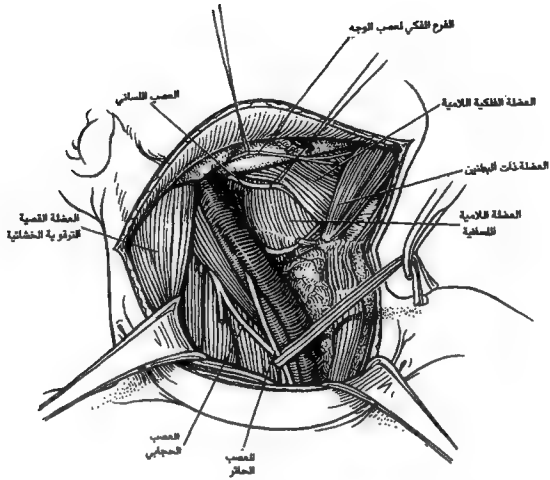


الشكل ٩ - ١٩ (١)

العصب الحجابي، والعصب الإضافي الشوكي، والعضلة العضدية، وفروع من العضلة العنقية المقطوعة.

(وتقطع العضلة الكتفية اللامية في جزئها الوتري حتى يتحسن الاستكشاف). ويجب أن تشكل العضلة شبه المنحرفة الحد الخلفي للتسليخ. وفي أثناء ذلك تربط وتقطع أوعية دموية صغيرة.

وبعد ذلك يفصل ارتباط العضلة الكتفية اللامية من العظم اللامي. ويجب الابتعاد عن العضلة العضدية brachial plexus بعناية، إلا أنه يمكن التضحية بالعضلة العنقية cervical plexus، باستثناء العصب الحجابي (الشكل ٩ - ١٩ أ). ويجب تعيين العصب الشوكي الإضافي والمحافظة عليه، وهو يدخل مائلا في العضلة القصية الترقوية



الشكل ٩ - ١٩ (ب)

الفرع الفكي لعصب الوجه، والعصب اللساني، وعصب تحت اللسان، والعصب الحائز، والعصب الحجابي.

الخشائية من الناحية الأتسية، ويخرج وراها من الجهة الجانبية (الشكل ٩ - ١٩ أ). ويؤدي قطع هذا العصب الى هبوط الكتف.

وعموماً، لا يوجد هناك داع للتسليخ فوق الالامية، اذا لم يكن هناك عقد مرئية أو مجسوسة بمستوى العضلة الالامية اللسانية. واذا وجدت هناك عقد مجسوسة، فعندها ينفذ التشريح بالمستوى تحت البلايزما، ويوسع الى أعلى حتى الفك السفلي. وبهذا القسم المرتفع من التسليخ، يجب أخذ الحذر لئلا يتأذى الفرع الفكي mandibular branch الصغير للعصب السابع أو عصب الوجه، وهو يسير تحت الفك السفلي بحوالي ١ سم، موازياً له (الشكل ٩ - ١٩ ب). ويساعد في تجنب اذياء هذا العصب قطع الشريان الفكي

العلوي الخارجي external maxillary artery والوريد الوجهي الأمامي ١ سم تحت الفك السفلي تقريباً .

و يتابع التسليخ الخلفي الى أعلى بمحاذاة الحافة الأمامية للعضلة شبه المنحرفة، حيث تستأصل جميع محتويات المثلث الخلفي باستثناء العصب الاضافي. وقد يستأصل الجزء السفلي من فص الغدة النكفية السطحي أو يترك كما هو. وتشرح بعد ذلك، المنطقتان تحت الفك السفلي وتحت الذقن، وبذلك ينكشف البطن الأمامي للعضلة ذات البطنين digastric، وعصب تحت اللسان hypoglossal، والعصب اللساني lingual، والعصب الحائر vagus، والوريد الوداجي، وعصب الحنجرة العلوي بفرعيه الداخلي (حسي للبلعوم) والخارجي (حركي للعضلة الحلقية الدرقية التي تشد الأوتار الصوتية) (الشكل ٩ - ١٩ ب). ويسير عصب الحنجرة العلوي وراء الشريان السباتي الخارجي. وإذا تأذى هذا العصب، يتشردق المريض ولا يستطيع غناء النغمات العالية. وبعد ذلك، تربط قناة وارتون Wharton's duct والوريد اللساني. وتشكل العضلة اللامية اللسانية مستوى التسليخ العميق .

وبعد انتهاء التسليخ، يغسل الجرح بحلول لاكتات رينجر دافىء. وتستخدم طبقتان في اغلاق الجرح باستعمال غرز منفردة من ديكسون 4-0 في عضلة البلا تيزما، ونايلون 4-0 في الجلد. وتوضع قسطرتا هيموفاك hemovac أو جاكسون برات Jackson-Pratt للنزح، في مكانيهما، خلال جرحين طعنيين منفصلين، يقعان الى الخلف والجهة السفلى من جرح الرقبة. ويجب تثبيت هاتين القسطرتين بعناية بحيث لا تكونان بمحاذاة الشريان السباتي لتفادي تأكله .

و يعتمد مبدأ إجراء تسليخ الرقبة المتصل المعدل بالمقارنة مع تسليخ الرقبة المتصل التقليدي classical radical neck dissection أو «تلقيط العقد node picking» على الحقائق الآتية :

١. إن نسبتي البقاء والرجعة، عند المرضى بسرطان درقي متمايز أو سرطان درقي لبي سواء عولجوا بتسليخ رقبة متصل معدل، أو تقليدي، متساوية (٢٠١، ٤٠٤) .

٢. ليس من الضروري والمرغوب فيه، استئصال الرغامى ومواقع النزح الليمفاوي

الأخرى .

٣. إن «تلقيط العقد» أصبح مرفوضاً ، لأنه عندما توجد عقدة تحتوي على سرطان درقي نقيلي ، أكبر من ٣ مم ، فهناك دائماً سرطان في الليمفاويات الأصغر ٢ .

الدراق خلف القص SUBSTERNAL GOITER .

تشكل الدراقات الكبيرة جداً والدراقات خلف القص مشكلة ، لأنها تحجب رؤية الغدد الدرقية وعصب الحنجرة الراجع في الخلف . كما يمكن أن تسبب الدراقات خلف القص انسداد عودة الدم الوريدي ، مما يؤدي أحياناً الى انسداد وريدي علوي ونزف وريدي مزعج في أثناء العملية الجراحية . وعند معالجة المرضى الذين لم يسبق إجراء عملية درقية لهم ، يمكن استئصال جميع الدراقات الحميدة خلف القص من خلال جرح الرقبة ، وليس من خلال شق القص الوسطي ، لأن التغذية الدموية تأتي من الشريان الدرقي السفلي . وإذا حدثت مشكلة في الاستكشاف أو حدث نزف في أثناء استئصال دراق كبير خلف القص ، فبالإمكان عادة ، استعمال الاصبع في تشريح محجوب ، مع البقاء بمحاذاة الكتلة المتدركة الكبيرة ، وإخراجها من وراء القص بسرعة . وبهذه الطريقة يزول الانسداد أو الاحتقان الوريدي ، وتتم السيطرة على النزف بسهولة . ويكون عصب الحنجرة الراجعان والغدد الدرقية عند مرضى الدراقات خلف القص ، مدفوعين الى الخلف دائماً على وجه التقريب ، وبذلك لا يحتمل أن يتأذوا في أثناء إخراج الدراق من خلف القص . وأحياناً يكون من الضروري اختراق محفظة الدرقية وإخراجها تنفأً by morcellation . وبالرغم من أن ذلك لأيسر من ناحية فنية ، إلا أنها طريقة مأمونة تنفادى شق القص الوسطي .

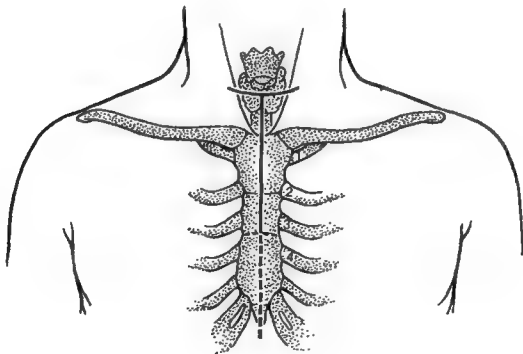
شق القص الوسطي

MEDIAN STERNOTOMY

يكون شق القص في خط الوسط ضرورياً أحياناً ، في معالجة مرضى سرطان الدرقية الواسع أو الغازي ، ومرضى الأورام الدرقية خلف القص ، ونداراً في معالجة مرضى الدراق خلف القص . وحسب الحاجة إما الى استكشاف المنصف mediastinum العلوي فقط ، أو المنصف بأكمله ، يمكن إجراء شق منتصف جزئي ، حتى مستوى الغضروف الضلعي الرابع ، أو شق منتصف كامل . وعندما يقرر إجراء شق منتصف جزئي ينفذ جرح عامودي من وسط

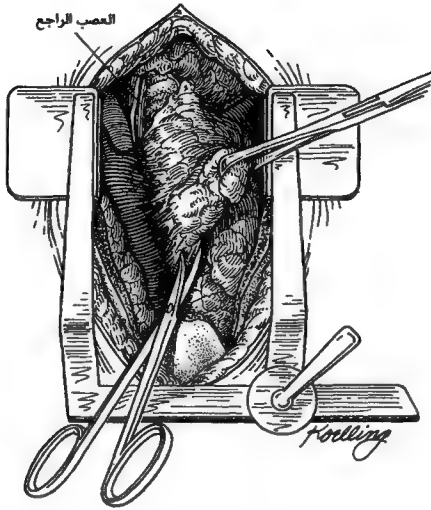
جرح الرقبة الى مستوى الحيز الوريي الثالث third intercostal space (الشكل ٩ — ٢٠ أ)، ويشمل الرهابة xiphoid في حالة شق النصف الكامل. ويوضع اصبع بعد ذلك بلطافة خلف القص لتحرير المنطقة. وتقطع العضلات الوريدية على الجانبين، في الحيز الوريي الثالث، بالقرب من القص في أثناء شق القص الجزئي. وبعد ذلك يستعمل منشار قصي، في شق القبضة والقص العلوي عامودياً في خط الوسط. ثم يبعد عظم القص المنشور جانبياً، فيسمح بكشف ممتاز للأنسجة في النصف الأمامي.

وتسلخ اللفافات، والعقد الليمفاوية، والغدة السعترية، والورم، والنسيج الضام من الأسفل الى أعلى، بدءاً من التامور pericardium (الشكل ٩ — ٢٠ ب). ويجب تعيين عصبي الحنجرة الراجعين، وتفادي إيذاء العصب الحجابي. ويفلق عظم القص باستعمال غرز معدنية خلال العظم (الشكل ٩ — ٢٠ ج).



الشكل ٩ - ٢٠

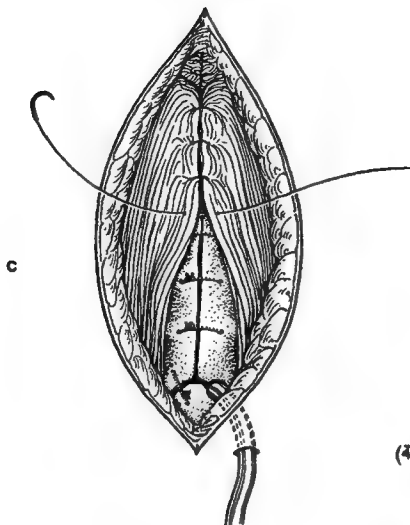
(١) قطع القطع الوسطي.



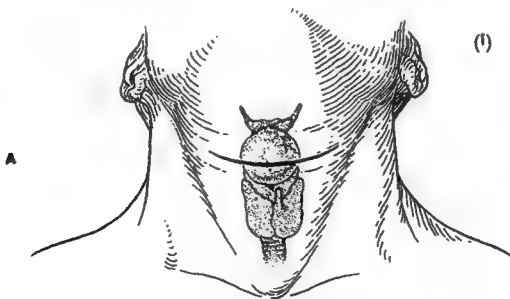
الشكل ٩ - ٢٠ (نقطة)
(ب) استئصال الغدة السعترية.

كيس القناة الدرقية اللسانية THYROGLOSSAL DUCT CYST

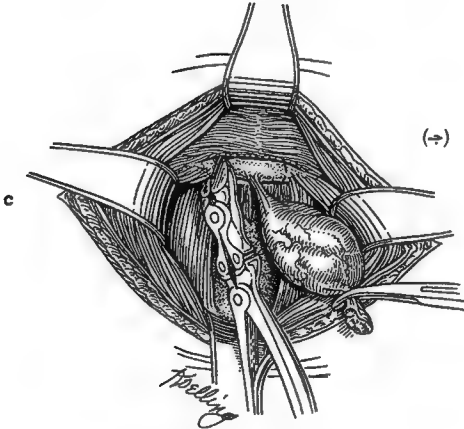
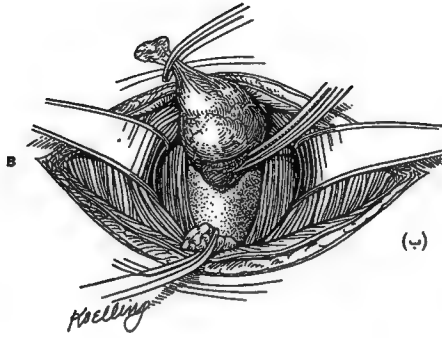
من الممكن أن توجد أكياس القناة الدرقية اللسانية في أي مكان في خط وسط الرقبة، من الشقبة العواء foramen oecum في قاعدة اللسان إلى الغدة الدرقية. ويجب استئصال الجزء الأوسط من العظم اللامي، عند استئصال كيس القناة الدرقية اللسانية، وإلا رجع الكيس. وينفذ جرح مستعرض فوق منطقة الكيس، مواز لثنيات الجلد الطبيعية (الشكل ٩ - ٢١ أ). ويستأصل قطع ناقص ellipse من الجلد إذا كان هناك ناسور.



الشكل ٩ - ٢٠ (تقمة)
ج (غلق قطع القص).



الشكل ٩ - ٢١
١) الجرح لاستئصال كيس القناة الدرقيّة اللسانية.



الشكل ٩ - ٢١ (تتمة)

ب) قطع الفص الهرمي وتحريك الكيس.
ج) قطع العظم اللامي.

و ينفذ مستوى تشريحي تحت البلا تيزما ، في الاتجاهين العلوي والسفلي . وتعين الآفة المتكيسة ثم تحرك ، مع أخذ الحيطه لثلا يتأذى عصب الخنجره العلوي ، أو عصب تحت اللسان hypoglossal ، بالبقاء بمحاذاة جدار الكيس الجانبي . وأحياناً يكون الكيس متصلاً من الناحية السفلى بفص الدرقية الهرمي ؛ ويجب قطع هذا الاتصال (الشكل ٩ - ٢١ ب) . ويحرر الكيس بعد ذلك من الخنجره والغشاء الدرقي اللامي ، وتعين القناة في خط الوسط (الشكل ٩ - ٢١ ج) . ويشد الكيس الى الأمام والأسفل ، ثم يقطع العظم اللامي بـلقاط قاطع للعظم (الشكل ٩ - ٢١ د) . وبعد ذلك تستأصل أي قناة متبقية في قاعدة اللسان ، ويغلق الفراغ المتكون في البلعوم السفلي بغرز ديكسون 3-0 . ويستعمل منزع drain اذا تمزق الكيس . ويجب فحص الكيس بدقة لأن أكياس القناة الدرقية اللسانية تحتوي أحياناً على سرطانات درقية حليمية ، أو في حالات نادرة على سرطانات الخلية الحرشفية squamous cell . ويوجد لدى ٢٥% من المصابين بسرطان درقي حليمي في القناة الدرقية اللسانية ، سرطان درقي داخل الغدة الدرقية الباقية أيضاً .

المراجع

REFERENCES

1. Bocca, E., Fipintaro, O., and Sasaki, C.T.: Functional neck dissection, Arch. Otolaryngol. 100:534, 1960.
2. Jesse, R.H., Ballantyne, A.J., and Larson, D.: Radical or modified neck dissection: a therapeutic dilemma, Am. J. Surg. 136:516, 1978.
3. Noguchi, S., Noguchi, A., and Murakami, N.: Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis, II. Value of prophylactic lymph node excision, Cancer 36:1053, 1970.
4. Thompson, N.W., Nishiyama, R.H., and Harness, J.K.: Thyroid carcinoma: current controversies, Curr. Probl. Surg. 15(11):1-67, 1978.
5. Wilson, S.M., and Block, G.E.: Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck, Arch. Surg. 106:295-291, 1971.



الكتاب الثامن

رَشْفُ الإبرة الدَّقِيقَةِ للعُقْدَةِ الدَّرْقِيَّةِ
تَطْبِيقَاتُ سريرية

**FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID NODULE:
CLINICAL APPLICATIONS**

جون س. هابيل وتيودور ر. ميللر
John S. Abele and Theodore R. Miller.

رشف الإبرة الدقيقة للعقيدة الدرقية

تطبيقات سريرية

FINE NEEDLE ASPIRATION OF THE THYROID NODULE:

CLINICAL APPLICATIONS

إن الباثولوجيا المورفولوجية للغدة الدرقية، موصوفة جيداً في عدد وافر من الكتب المتداولة، وتشمل منشورات عن الباثولوجيا الجراحية العامة، وكتباً عن باثولوجيا الرأس والرقبة، وعدة مقالات منفردة^{١ ب، ٣٨، ٤١}. وفيما يلي تصنيف نموذجي لأمراض الغدة الدرقية :

١. عيوب خلقية congenital abnormalities

٢. التهاب الدرقية thyroiditis

أ (حاد acute

ب) تحت الحاد subacute

ج (مزمن chronic

١. ليمفاوي lymphocytic

٢. هاشيموتو's Hashimoto's

٣. فرط تنسج خلوي hyperplasias

أ (مرض جريفز Graves disease

ب) دراق متعدد العقيدات multinodular goiter

٤. أكياس مكتسبة (متنكسة) cysts (acquired involutional)

٥. أورام حميدة benign neoplasms

أ (غدومات جريبية follicular adenomas (بما فيها نوعا الخلية الصافية وخلية

هيرتل (clear and Hurthle cell

ب) أورام سدوية حميدة benign stromal tumours

٦. أورام خبيثة malignant neoplasma

أ (سرطان حلليمي papillary carcinoma) بما فيه شكلاه الجريبي وذو الخلية الورمية (follicular and oncocyctic)

ب (سرطان جريبي follicular carcinoma) بما فيه نوعاً الخلية الصافية و خلية هيرتل (clear and Hurthle cell)

ج (سرطان مصلب مستتر occult sclerosing carcinoma)

د (سرطان كشمي anaplastic carcinoma)

١. ذو خلية كبيرة large cell

٢. ذو خلية صغيرة small cell

هـ (سرطان لبي medullary carcinoma)

و (سرطانات نادرة

١. ظهارية epidermal

٢. مخاطية mucinous

ز (أغران sarcomas)

١. ليمفوما lymphoma

٢. سدوية stromal

ح (أورام نقيلية metastatic tumours)

١. كلوية renal

٢. رئوية lung

٣. ثديية breast

٤. أورام أخرى.

تشمل أورام الدرقية أوراماً حميدة تحتوي على مظاهر هندسية وخلوية مختلفة، وأوراماً خبيثة تحتوي على سرطانات حللمية، وجريبية، وذات خلية هيرتل، ولبية، وكشمية. وباستثناء إضافة السرطان اللبي في عام ١٩٥٩، فإن هذا التصنيف لم يتغير كثيراً. ومن التعديلات الطفيفة على هذا التصنيف حديثاً، معرفة الأشكال الجريبية في كلا السرطانين اللبي والحليمي^(١، ٣٠، ٤١).

وبالرغم من أن هذا التصنيف مرتب وموجز، غير أن له عيبين كبيرين :
 فالتشخيصات فيه استعادية retrospective ومحدودة. فبعد استئصال العقيدة أو الغدة
 الدرقية، يمكن وضع التشخيص المرضي الجراحي النهائي، ولكن هذا التشخيص استعادي
 بالنسبة للمريض، واختصاصي الغدد الصماء، والجراح. (وفي حقيقة الأمر، تدعو الحاجة
 الى جراحة درقية أخرى في بعض الحالات). فاذا اكتشف السرطان مثلاً، يساعد
 التشخيص المرضي النسيجي في صنع القرار حول المعالجة التالية، كما يدل على التكهن
 prognosis بسيرة المريض. ومع ذلك، فإن أهمية هذا التصنيف محدودة بالنسبة لغالبية
 المرضى الذين عولجوا جراحياً، لأن معظم العقيدات الدرقية حميدة. ويبقى التشخيص
 الباثولوجي مجهولاً بالفعل، بالنسبة للمرضى العديدين الذين تشخص عقيداتهم الدرقية حميدة
 بالفحص السريري ولم يعالجوا جراحياً^{٤٩،١٩}.

وقد استعملت عدة أساليب لأجراء خزعة الابرة في تشخيص العقيدات
 الدرقية^{٥٦،١١}. وتختلف الأساليب في حجم الابرة المستعملة، والطريقة المستخدمة في تحضير
 العينة للفحص. وبالرغم من أن تاريخ استعمال هذه الأساليب يعود الى بدايات هذا
 القرن، فإن الأطباء السويديين كانوا أول من كتبوا عن استعمالها الواسع للمرضى في
 الستينيات، ولكنها لم تظهر في التقارير الأمريكية إلا مؤخراً. وتكشف النتائج الممتازة
 التي تحققت بخزعة الابرة عن قيمتها في معالجة العقيدة الدرقية، وهي مشكلة سريرية
 شائعة، عندما يقوم بأجرائها وقراءتها طبيب متمرس^{٤٦،١٧،١١}.

وفي السنوات الخمس الأخيرة، قمنا بتنفيذ وتقييم طريقة لتشخيص السريري
 المورفولوجي (CMD) clinicomorphologic diagnosis للعقيدات الدرقية، يشمل رشف
 الابرة الدقيقة (FNA) (FNA) fine needle aspiration. فبهذه الطريقة نأخذ خزعة
 رشف إبرة دقيقة، وبعد ذلك نبحث عن العلاقة بين المظهر المورفولوجي والعلامات
 السريرية والتاريخ المرضي، حتى تتمكن من الوصول الى تشخيص نهائي ونضع خطة
 للعلاج. وهناك في رأينا، مغبة وضع التشخيص الايجابي أو السلبي الخاطئين، اذا اعتمد
 اختصاصي الباثولوجيا على المظهر المورفولوجي فقط، لأنه لا يمكن الاجابة عن السؤال
 الأساسي : هل تقدم نتيجة الخزعة تفسيراً باثولوجياً لعقيدة المريض ؟ ولكن أخذ المعلومات
 المورفولوجية من رشف الابرة الدقيقة والعلامات السريرية بعين الاعتبار (كما يدل عليها

تعريف (CMD)، يؤدي الى تشخيص موثوق جداً، ويساعد في وضع خطة للعلاج. وبهذه الطريقة يمكن تقسيم العقيدات الدرقية الى مجموعتين علاجيتين كبيرتين: طيبة أو اجتنائية (تشمل الجراحة أو المعالجة باليود المشع / الأشعة أو المعالجة الكيماوية). ونتائج هذا الأسلوب (CMD) ليست حاسمة بالنسبة الى ٥% الى ١٠% من المرضى. ولكن إعادة رشف الابرّة الدقيقة، غالباً ما يؤدي الى التشخيص النهائي، في هذه المجموعة الصغيرة. ويمكن وضع التشخيصات المورفولوجية الخلوية الشائعة حسب التصنيف التالي ٣٤:

أولاً : التشخيص المقدم Diagnosis rendered

أ (عقيدة درقية حميدة

١. مصمتة solid

أ (غروانية colloid

ب (متتكسة involutinal

ج (خلوية cellular

٢. متكيسة cystic

أ (تكيس تام

ب (تكيس جزئي

ب (ورم جريبي follicular neoplasm

ج (سرطان حلبي papillary carcinoma

د (سرطان لبي medullary carcinoma

هـ (سرطان كشمي anaplastic carcinoma

و (أورام خبيثة أخرى.

ثانياً : التشخيص المؤجل Diagnosis deferred

أ (عينة صغيرة أو غير كافية

ب (الاشتباه بالخباثة موجود ولكن لا يمكن تشخيصها تماماً.

ج (الحزرة لا تفسر الكتلة بشكل معقول.

وأدى التشخيص السريري المورفولوجي CMD الى سهولة تشخيص العقيدات الدرقية وسرعتها، فارتفع عدد المرضى الذين أجريت لهم خزعة رشف إبرة دقيقة في مؤسستنا

سنوياً منذ بداية البرنامج، حيث جاوز العدد ١٥٠٠ مريض في عام ١٩٨٠. وتشير خبرتنا وخبرة الآخرين (سيناقش فيما بعد) الى أنه يمكن الاستغناء عن التفريس بالنظائر المشعة والجراحة بأمان، اذا كان تشخيص العقيدات الدرقية عند المرضى حيداً برشف الابرة الدقيقة^{٣٤}. أما بالنسبة للمصابين بأفات تستلزم الجراحة، فيجب عدم تأخيرها حتى تتم تجربة المعالجة بت^٤ أو فحصها بالمقطع المجدد الذي لا يكون حاسماً في الغالب. وباستطاعة الجراح واختصاصي الغدد الصماء أن ينصحا المريض ويقدموا له المعالجة التي تناسبه بمجرد معرفة التشخيص.

و يلخص هذا الباب المعلومات الأساسية الضرورية لاستعمال رشف الابرة الدقيقة الأمثل والأسلم في تشخيص العقيدات الدرقية. كما سنناقش تاريخ رشف الابرة الدقيقة، وأساليب الخزع، وسلامة عملية الخزع، وبرنامجاً يقدم مشروعاً للتشخيص بخزعة رشف الابرة الدقيقة، ومقاييس لتشخيص العقيدات الدرقية بهذا الأسلوب مع التركيز على التسميات الشائعة.

وبالرغم من أن مقدرة رشف الابرة الدقيقة على وضع التشخيص موثوقة جداً، يجب أن نؤكد من البداية على أن الاجراء ليس سهلاً، حيث إن إجراء الرشف نفسه، وتحضير الشريحة، وقراءتها تحتاج الى تدريب وممارسة كبيرتين. ورغم ذلك فإن التقارير المنشورة تؤكد خبرتنا، حيث أجرينا ما يزيد على ٦٠٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة من جميع أنحاء الجسم، وكلها تدل على أن لهذا الفحص فوائد جمة، ويجب استعماله كلما أمكن ذلك.

نبذة تاريخية HISTORY

لقد كتب ويب Webb^{٥٤} نبذة تاريخية ممتازة عن تطور رشف الابرة الدقيقة. ورغم أن أطباء عديدين قاموا بتجارب على رشف الابرة في القرن التاسع عشر، فقد وضع جريج Greig وجراي Gray^{٥٦} في عام ١٩٠٤ أول تشخيص برشف الابرة، حيث وجدا كائنات التريبانوسوما في رشفات من عقد ليمفاوية متورمة. وفي عام ١٩٢١ نشر جوثري Guthrie تقريراً عن استعمال رشف الابرة في تشخيص مجموعة من الليمفومات الخبيثة. وكان مارتين Martin وإليس Ellis^{٣٦} أول من استعمل هذا الأسلوب في أماكن متعددة من الجسم، حيث نشر في عام ١٩٣٠ تقريراً عن ٦٥ رشفة من مختلف الأعضاء. وقام ستيوارت^{٤٧} بعدهم بثلاث سنوات، بوصف رشفات من ٢٥٠٠ ورم. وبالرغم من أن

استعمال رشف الابرّة في تشخيص الأورام استمر في بضعة مستشفيات ، ظل هذا الأسلوب طبي النسيان في الولايات المتحدة حتى عهد قريب .

وبالمقابل ، استعمل رشف الابرّة الدقيقة في أوروبا على نطاق واسع منذ الخمسينيات . وربما كانت التقارير الأكثر اسهاباً والأفضل معرفة عن رشف الابرّة الدقيقة ، مقدمة من مجموعة علم الخلايا في مستشفى كارولينسكا في ستوكهولم في السويد . وتجري هذه المجموعة الآن ما يزيد على ١٠٠٠٠ فحص رشف ابرة دقيقة سنوياً . وقصة تطور رشف الابرّة الدقيقة مشوقة .

في عام ١٩٤٧ ، بدأ سكستين فرانزن Sixten Franzen^{٣٠} ، وكان طالب طب يعمل في مستشفى ريفي صغير بعد ٢٠٠ كم شمال ستوكهولم ، بتطوير طريقة لاجراء خزعة رشف الابرّة الدقيقة ؛ إذ كان يشعر هو وزملاؤه بالاحباط نتيجة تأخر التشخيص ، لأن جميع العينات الباثولوجية كانت ترسل الى مركز أكبر في أوبسالا Uppsala ، لتحضيرها وقراءتها . وكان فرانزن على دراية برشف نقي العظم bone marrow aspiration ، وفكر بأن خزعة الرشف يمكن أن تستخدم في الأورام المصنفة من أماكن مختلفة من الجسم .

وفي عام ١٩٤٩ ابتداء اقامته في الراديوم هيمت Radiumhemt ، وهي وحدة علاج الأورام في مستشفى كارولينسكا . وعندما تحققت شكوك دائرة علم الأمراض بأن أحد المعالجين السريريين يقوم بوضع التشخيصات المورفولوجية ، أرسلت أحد أعضائها الشبان ، المرحوم جوزيف زاتشيك Josef Zajicek^{٣١} ، لتقصي فرانزن . وبسرعة أدرك زاتشيك قيمة ودقة هذا الفحص ، وحصل على إذن من دائرته بدراسة الموضوع مع فرانزن . وقد أسهمت قدرة زاتشيك في تبويب وتنظيم المعلومات من الأعضاء المختلفة ، خصوصاً بالنسبة الى رشافات الثدي .

وفي منتصف الخمسينيات ، انضم د . بير إسبوتي Pierre Espoti اليهما ، وساعد على نشر جهاز فرانزن ، وهو دليل على رشف الابرّة الدقيقة من البروستاتا من خلال المستقيم . وفي عام ١٩٦٥ انضم تورستين لوهاجن Torsten Lowhagen^{٣٢،٣٣} الى المجموعة ، وأسهم في وضع كثير من المفاهيم المعاصرة لرشف الابرّة الدقيقة في تشخيص أمراض الدرقية . وفي الآونة الأخيرة استخدم إيان وليمز Jan Willems رشف الابرّة الدقيقة في تشخيص أورام الأنسجة الرخوة من أماكن أخرى .

وفي الآونة الأخيرة فقط، حقق تشخيص رشف الابرة الدقيقة قبولاً واسع الانتشار في الولايات المتحدة. ولقد قدمت تفسيرات عديدة على هذا السبب : الافتقار الى الأطباء المدربين على هذا الأسلوب، والخشية من الملاحقة القضائية، والشك بأن رشف الابرة الدقيقة أدنى درجة من التشخيص الباثولوجي الروتيني وأنه ربما أخطأ المرض الرئيسي، والخوف من انتشار الورم في مسار الابرة. وقدم كوس Koss تفسيراً تاريخياً مشيراً الى أنه بعد الحرب العالمية الثانية، اقتضى نظام الاعتراف بالمشافي أن يتضمن الفريق المعالج اختصاصياً في علم الأمراض ليقوم بفحص الأنسجة بعد استئصالها جراحياً. ويقارن نظام المشافي هذا بنظامها في الدول الاسكندنافية والأوروبية الأخرى، حيث توضع الغالبية العظمى من التشخيصات المورفولوجية في مشاف مركزية؛ وتقوم المشافي الصغيرة بإرسال العينات اليها للدراسة. و ينتج عن فحص خزعة رشف الابرة الدقيقة النموذجية، ثلاث الى ست شريحتات، مما يلائم نظام التحويل المركزي هذا على أفضل وجه. ولكن انبعث الاهتمام في رشف الابرة الدقيقة في الولايات المتحدة، يعكس تقديراً جديداً لسلامة وثقة هذا الفحص وكلفته القليلة، إضافة الى توفير التدريب على رشف الابرة الدقيقة في برامج الإقامة العديدة.

ويمكن إيجاد ملخصات عديدة لمراجعة تفاصيل أوفى عن تاريخ خزعة الابرة، التي تُعنى بصورة خاصة في رشف الابرة الدقيقة^{٢٨، ٤٠}.

نظرة عامة الى خزعة رشف الابرة NEEDLE BIOPSY OVERVIEW

تستخدم عدة أساليب في خزعة الابرة لتشخيص العقيدة الدرقية (الجدول ١٠ — ١). وتختلف هذه الأساليب في حجم الابرة المستعملة، وتستعمل أدق ابرة في رشف الابرة الدقيقة (FNA) fine needle aspiration. وبالرغم من عدم وجود اتفاق عام على ما يعتبر «ابرة دقيقة»، فإن التعريف المناسب لـ «دقيقة» يشمل ابرة قطرها الخارجي أقل من ١ مم، أي قياس ٢٠ أو أكبر. وفي معظم الاستعمالات يبدو أن الابرة قياس ٢٢ و ٢٣ وقطرها الخارجي ٧ ر و ٦ ر مم على التوالي، تعمل على أحسن وجه. والابر الأصغر، قياس ٢٥ أكثر فعالية في العقيدات المتصلبة جداً أو ذات الأوعية الدموية الكثيرة. وليس هناك داع لاستعمال البنتج، بسبب صغر حجم الابرة. و يوفر غياب البنتج ثلاث فوائد مهمة : ١ — توفير الوقت، ٢ — تجنب رد فعل الجلد الى الدواء، ٣ — عدم احتجاب الكتل

الجدول ١٠ - ١

أساليب خزعة الابرة

نوع	قياس (قطر خارجي، مم)	بنج	حجم أصغر كتلة (سم)	المادة الناتجة	التحضير
رشف ابرة دقيقة (FNA)	٢٠ (٠.٩) - ٢٧ (٠.٩)	كلا	١ - ٠.٥	الجزء مجهرية	مسحات طبقة واحدة صبغ ميكتر
خزعة رشف الابرة (ANB)	١٦ (٠.٧) - ١٩ (٠.٩)	ريما	٢ - ١.٥	الجزء لب صغير	مسحات / صبغ ميكتر أو تثبيت / مقطع نسيجي
خزعة ابرة قاطعة (CNB)	١٢ (٠.٦) - ١٥ (٠.٨)	نعم	٢ - ١.٥	لب نسيجي	تثبيت / مقطع

الصغيرة، غير المحدودة بارتشاح البنج. وعندما تستدعي الحاجة، يمكن اعطاء البنج بمسحة قليلة على المريض، باستعمال ليدوكائين (زايلوكائين) في محقن إنسولين جاهز سعة ١ مل (١٠٠ وحدة) (١٠ وحدات تعادل ٠.١ مل، ويكفي ٠.٢ الى ٠.٣ مل من المخدر).

إن حجم أصغر كتلة يمكن أن تجرى عليها خزعة ابرة دقيقة موثوقة، يعتمد على عوامل مختلفة تشمل خبرة الطبيب والقدرة على تثبيت الكتلة وامكانية تحديدها بالجلس. ويستطيع الطبيب المتمرس أن يأخذ خزعة من آفة حجمها ٠.٥ سم بكل ثقة^{٥٧}.

واضافة الى حجم الابرة، يختلف رشف الابرة الدقيقة عن أساليب خزعة الابرة الأخرى بطريقة الحصول على العينة. فعندما تتحرك الابرة داخل كتلة الورم، تنفصل منه قطع صغيرة من النسيج، لا تكاد ترى، وتدخل الى لب الابرة وهي معلقة بالمادة الغروانية colloid، وفي السائل النسيجي والدم، ويساعد على ذلك كل من الضغط السليبي داخل المحقن ودفع الابرة الى الأمام. فعندما يستعمل الطبيب ابرة قياس ٢٢، تتكون خزعة العقيدة الدرقية من خلايا فردية، وقطع ظهارية epithelial مجهرية تحتوي على ١٠ الى ١٠٠ خلية، وقطع سدوية ظهارية stromal epithelial صغيرة. وتشبه العينة رشفة نقي العظم من عدة أوجه، ولكن الدم فيها أقل. وحجم هذه القطع الورمية الصغير يجعلها ملائمة تماماً لفردتها طبقة واحدة وتثبيتها بسرعة، اما بتجفيفها في الهواء حتى تصبغ بصبغة رايت

Wright أو بتثبيتها بكحول ٩٥٪ حتى تصبغ بصبغة بابا نيقولا Papanicolaou^{٢٠} وتعتمد القراءة على معايير التركيب الهندسي والحلوي، وستبحث هذه فيما بعد.

وتختلف خزعة الابرة القاطعة (CNB) cutting-needle biopsy عن رشف الابرة الدقيقة باستعمال ابر أكبر بكثير، تصل الى ٢٠ ضعفاً من مقطع الابر الدقيقة. وبناء عليه تحتاج خزعة الابرة القاطعة الى بنج، وكثيراً ما تحتاج الى جرح صغير، وتستعمل فقط في الكتل التي تصل الى ضعفي أو ثلاثة أضعاف أصغر كتلة يمكن إجراء رشف ابرة دقيقة عليها. وبسبب كبر حجم الابر، تستخرج خزعة الابرة القاطعة لباً من النسيج المكتمل؛ وهذا غير ملائم لفرد العينة طبقة واحدة، لأن النسيج الظهاري في هذا اللب متماسك مع الأروضية الليفية. ولهذا تثبت بالمثبتات الباثولوجية التقليدية، وتحفف، وتغمر في البرافين، وتقطع، ثم تحفف ثانية، وتصبغ وتحفف، ثم ترسى بنفس الأسلوب المتبع بالنسبة الى العينات الباثولوجية الجراحية. ان هذا الاعداد المضني يشوه جميع المظاهر النووية والسيتوبلازمية ما عدا تلك الأشد قدرة على الاحتمال، تاركاً السبيل الى قراءة التركيب الهندسي بشكل رئيسي. إضافة الى ذلك فان إعداد الشرائح المستولوجية، أكثر كلفة نسبياً، ويستغرق وقتاً أطول اذا قورن بصبغة رايت (و بواسطتها يمكن تحضير شريحة مصبوعة تماماً وجاهزة للقراءة خلال دقائق)^{٢٢}.

ويمتلك رشف الابرة الدقيقة أفضليات أخرى على خزعة الابرة القاطعة. فقد ازداد استعداد تقبل المريض لها لسهولتها وسرعة اجرائها ولأن الابرة المستعملة لا تثير الفزع. كما جعلت دقة حجم الابرة الإجراء مريحاً جداً للمرضى، وأدت الى مضاعفات أقل. وأصبح الأسلوب يلائم الطبيب تماماً لتوفر الابر والمحاقن الجاهزة، ولقصر الوقت الذي يستغرقه أخذ الخزعة^{٢٦}.

ويمكن النظر الى خزعة رشف الابرة aspiration needle biopsy (ANB) على أنها حد وسط بين رشف الابرة الدقيقة (FNA) وخزعة الابرة القاطعة (CNB)^{٢٠}. وقد يحتاج الأمر الى البنج، لأن حجم الابرة متوسط، كما يجب أن تكون الكتلة أكبر مما هو ممكن برشف الابرة الدقيقة. وباعتماد على خصائص الورم وحجم الابرة، يمكن فرد العينة وقراءتها خلويًا، أو تثبيتها وقطعها هستولوجيا. وفي الحالة الأخيرة، يحتاج حجم الكتلة النسيجية الصغير الى تعديل الأسلوب الهستولوجي التقليدي، إذ غالباً ما يشمل التحضير

أكياس السيلويدين celloidin bags . وتغمر هذه العينات في مادة بلاستيكية وتصيب باملوب البيروكسيد المتاعى للكشف عن الكالستونين في السرطان اللبي، أو عن بروتين مناعى ذي نسيطة منفردة وسلسلة قصيرة monoclonal and light chain اذا اشتبه بوجود الليمفوما .

مواد رشف الابرة الدقيقة FNA MATERIALS

إن توافر المواد الآتية ضروري لاجراء رشف الابرة الدقيقة، وهي متوافرة وغير مكلفة . ويكلف حامل محقن الرشف حوالي ١٠٠ دولار من شركة (R and H Products, Bethesda, MD, and Precision Dynamics, Burbank CA) .

١. استمارة طلب .
٢. شرائح زجاجية مصنفة الأطراف .
٣. قلم .
٤. مسطرة .
٥. ايثانول ٩٥٪ ومشابك ورقية لفصل الشرائح .
٦. حامل شرائح لتجفيفها في الهواء .
٧. كحول أو يود لتحضير الجلد .
٨. محقن سعة ٢٠ مل (معقم اذا اريد اجراء مزرعة على الخزعة) .
٩. ابر (عضلية) طويلة الميلان وجاهزة (قياس ١٨ ، ٢٠ ، ٢٢ ، ٢٣ ، ٢٥ ؛ طول ١ ١/٢ إلى ١ ٥/٨ إنش) .
١٠. حامل محقن رشف .
١١. أنابيب لجمع السوائل تحتوي على مضاد للتخثر EDTA (Ethylene diamino tetra acetate) .
١٢. أنابيب معقمة للفحص الميكروبي .
١٣. زجاجة ساعة (٨ انشات) وأغطية زجاجية رقيقة رقم ٢ .
١٤. شاش ٤ x ٤ انشات .
١٥. ضماد دائري لاصق وصغير .
١٦. ليدوكائين (زايلوكائين) ١٪ لا يحتوي على أدرينالين .

١٧. محقن ١٠٠ وحدة انسولين سعه ١ مل جاهز مع ابرة قياس ٢٨.

ويجب أن تبين استمارة طلب مختبر الفحص الخلوي المعلومات الكافية للتعريف بصاحب العينة (مثل الأحرف الأولى لاسم المريض والتاريخ)، وموقع الحزقة بالضبط. ويجب أن تكون الشرائح الزجاجية نظيفة وخالية من الشحم والبصمات لأنهما يفسدان انتشار الخلايا والتصاقها. وتساعد الأطراف المصنفة على كتابة اسم المريض. وتستلزم الشرائح التي ستصبغ بصبغة بابا نيغولا وجود ايثانول ٩٥٪ لتثبيتها. وبوضع المشابك الورقية على طرف الشرائح المصنفة قبل غمرها في الكحول، تبقى بعيدة بعضها عن بعض، مما يسمح للمادة الخلوية بالتعرض الكامل لمادة التثبيت. وتيسر الحوامل البلاستيكية التي تحمل كل منها ٥ شرائح، تنشيفها في الهواء، اذا اريد استعمال صبغة رايت جيمسا Wright-Giemsa.

وتفي المساحات الكحولية أو الميودنة الجاهزة بتطهير كاف للجلد. ويهيء وجود تشكيلة كاملة من الابر بمقاسات وأطوال مختلفة المرونة المثلى لحزق كتل مختلفة الأحجام والأنواع.

ولا يمكن الاستغناء عن حامل محقن الرشف مطلقاً، اذا توخينا أسلوباً مضموناً باستمرار، لأخذ الحزقة. فباستعمال الحامل نستطيع في آن واحد أن نوفر الضغط السلبي للرشف، ونوجه إبرة الحزق باحدى اليدين، بينما تنفرغ اليد الأخرى تماماً لتثبيت الكتلة وتحديدتها. وإننا نشجع استعمال هذه الآلة البسيطة كثيراً في جميع خزعات رشف الابرة الدقيقة؛ لأننا لا نستطيع بدونها الاحتفاظ بسهولة بضغط سلبي كاف للرشف، وتحريك الابرة بدقة، وتوخي راحة المريض.

واذا احتوت مادة الرشافة في غالبيتها على الدم، فإن الأنابيب الزجاجية المحتوية على مضاد التخثر EDTA توفر تخزيناً مؤقتاً ملائماً قبل تحضير الشريحة بطرق التركيز. و يفيد وجود زجاجة الساعة والشاش أيضاً في الأسلوب الخاص لتركيز الأجزاء الدقيقة، كما سينوه اليه فيما بعد. و يقي الضماد اللاصق صلب ملابس المريض. ويمكن ترتيب كل هذه المواد بشكل أنيق في صينية، مما يسمح بوضعها بجانب سرير الفحص، أو يمكن وضعها في حقيبة مثل حقيبة الطبيب، عندما يراد اجراء خزعة على مريض داخل المستشفى، أو في عيادة طبيب آخر^{٣٠، ٥٦}.

خزعة رشف الابرّة الدقيقة FNA BIOPSY

إن أول خطوة في خزعة رشف الابرّة الدقيقة هي إقامة علاقة جيدة مع المريض، لتخفيف قلقه وحفز تعاونه في أثناء الخزعة. وخلال الحديث الأولي معه، يجب بحث عدة نقاط أهمها :

١. الفحص، وهو ضروري لأن لدى المريض عقيدة درقية من الواجب تصنيفها، مثلاً كيس أو التهاب أو ورم.

٢. إن باستطاعة الخزعة فيما يزيد على ٩٠% من جميع المرضى، إما أن تشير إلى أن العقيدة حميدة، وبذلك يمكن معالجتها طبياً، أو أنه يجب التفكير جدياً بالجراحة. أما بالنسبة إلى باقي المرضى، فالنتيجة ليست حاسمة، ولكن بالإمكان إعادة الخزعة أو إجراء خطوات سريرية أخرى.

٣. إن الإجراء يماثل زرقة وريدية عادية، «غزة ابرة» كالتى تجري لأخذ عينة دم، وتؤخذ عينة صغيرة من السوائل والنسيج من الكتلة الدرقية. وعادة تكون الابرّة أدق من تلك التى تستعمل في الزرقة الوريدية.

٤. يطرأ الجلد بالكحول أو باليود، ويستعمل ضغط كاف على العقيدة لتثبيتها في مكانها، ثم تغرز الابرّة لمدة ثانية أو ثانيتين. إن الاحساس الحاد والقصر الذى يحدثه دخول الابرّة ليس أسوأ، بل إنه غالباً يكون أخف من الاحساس الذى تحدثه الزرقة الوريدية أو تحت الجلد. وتغرز الابرّة ثلاث مرات حتى تؤخذ عينات من الكتلة كلها.

٥. إن الاختلاط الوحيد هو تكون تجمع دموي بسيط أحياناً.

ونحن لا نبحث الانتان أو إذاء العصب، أو زرع الخلايا في مسار الابرّة بشكل روتيني إلا إذا شُكّلنا عنها، لأن هذه المضاعفات لم توصف بعد رشف الابرّة الدقيقة، بالرغم من أنها وصفت بعد خزعة الابرّة اللبية. وبعد وصف الطريقة للمريض، نخصص وقتاً كافياً للاستشارة عن أسئلته. ويحتاج المريض الحنّول إلى تشجيع من الطبيب حتى يعبر عن مخاوفه أو يستفسر عنها.

وبعد الإجابة على جميع استفسارات المريض، يجب على الطبيب أن يهيبه وضع المريض لإجراء الخزعة. والخطوة الأولى هي فحص الكتلة والمريض جالس، ثم فحصها

وهو مستقل على ظهره ورقبته ممدودة بوضع وسادة تحت كتفيه . وبعد أن يجد الطبيب الوضع الأمثل لاجراء الخزعة ، يتم تحديد الكتلة بامساكها بين الأصابع وتثبيتها بالضغط الكافي عليها ، ثم يسمح الطبيب الجلد فوق الكتلة بالكحول ، و يسأل المريض أن يتلعثم ثم يمسك عن ذلك خلال عملية الخزعة التي لا تتجاوز ١٠ ثوان . ثم يغرز الطبيب الابرة في وسط الكتلة في حركة سريعة واحدة . وحالما تدخل الابرة في الكتلة يوفر الطبيب الامتصاص في المحقن ، ويحرك رأس الابرة داخل الكتلة في اتجاهات مختلفة ، بينما يقوم بتدوير الابرة على محورها . وتساعد هذه الاجراءات الميكانيكية في فصل ورشف أجزاء من النسيج الظهاري من السدى *epithelium from stroma* . ولقد وجدنا نحن وآخرون^{٣٤، ٣٦} أن الابرة غير المتحركة تسحب دماً أكثر وأجزاء أقل مما تسحبه الابرة المتحركة ، لأن الابرة تعمل عمل المكشطة . ومن ناحية أخرى ، يجب العناية بابقاء رأس الابرة داخل الكتلة ؛ فالسماح لها بالحركة خارج الكتلة يلوث العينة بالدم أو البائل أو عناصر الالتهاب من الأنسجة التي تحاذي الكتلة ، والتي لا تشكل جزءاً منها . وقد تخفي هذه المواد الخارجية ما يمكن أن يكون نسيجاً تشخيصياً .

وعندما تكون الكتلة مصمتة ، يهدف الطبيب الى الحصول على المادة التشخيصية داخل الابرة ومنعها من التحرك الى داخل المحقن اذا كان تنزع الابرة صعباً . ومن أجل ذلك ، يوقف الخرج عندما يظهر الدم داخل رأس المحقن ، أو بعد ثانية أو ثانيتين من الرشف المستمر مع تحريك الابرة . ويسهم استمرار الرشف بعد ظهور الدم في تخفيف العينة بالدم ، وهذا يقلل من القدرة على تشخيصها . وليس من المحتمل أن يؤدي الرشف لأكثر من ٥ ثوان الى أية مادة اضافية ، بل يزيد من فرصة مزجها بالفيبيرين المتجلط الذي يعوق تحضير العينة^{٣٠، ٣٦} .

وتتم عملية الخرج بأربع خطوات ، بسهولة وزمن قصير جداً لا يتجاوز الثانية اذا قام بها طبيب متمرس ، والخطوات الأربع تجري كما يلي :

١. يوقف ضغط الرشف بهدوء ، ويسمح لمكبس المحقن أن يعود الى مكانه بوضع مستريح .
٢. يفصل المحقن عن الابرة وهي في مكانها . والهدف من ذلك هو ازالة التفريغ الموجود عادة ، والذي يستمر في المحقن نتيجة قوى الاحتكاك التي تمنع المكبس من العودة الى نقطة البداية بالضغط . وينتج عن هذا الفراغ المتبقي هسيس أو صوت امتصاص اذا

نزع الابرّة والمحقن كوحدة واحدة من المريض ، فيندفع الهواء بسرعة مدخلا مادة الحزرة الى المحقن .

٣. تنزع الابرّة من المريض مباشرة بعد فصل المحقن من الابرّة .

٤ . يضغط المساعد بيده فوق قطعة من الشاش على مكان الحزرة لمدة ٥ دقائق ، للاقلال من فرصة حدوث تجمع دموي . ورغم أنه ليس خطيراً ، فانه يزجج العديد من المرضى ، ويمكن أن يخفي العقيدة ، ولا يسمح باجراء إعادة الرشف .

ولقد وجدنا نحن وآخرون ٢٢ أن الضغط الموضعي ناجع في منع تجمع الدم ، لأن معظم التجمعات تنتج عن النزف في الأنسجة الدهنية تحت الجلد الذي يغطي الكتلة . ويجب ، ما أمكن ، ألا نعتمد على المرضى للقيام بهذه المهمة البسيطة والضرورية جداً ، لأنهم ينشغلون عن ذلك بسهولة ولا يستطيعون تحديد الموقع الصحيح ، بعد نزع الابرّة مباشرة .

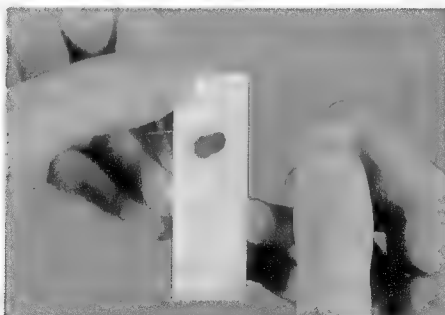
وتحتوي الابرّة عندئذ على المادة التشخيصية في داخلها ، بانتظار تحويلها الى شريحة زجاجية وفردھا طبقة واحدة . ويعتمد اسلوب فرد العينة على كمية ونوع العينة التي يتم الحصول عليها ؛ ولا يوجد هناك اسلوب واحد ناجح ، اذا عرفنا الاختلافات العديدة في أمراض الدرقية ١٠ . ويلخص الجدول ١٠ - ٢ أساليب فرد العينات المختلفة ونوع العينات التي ينطبق عليها .

الجدول ١٠ - ٢ ملخص لأساليب مسح الابرّة الدقيقة

مشكل العينة	الحجم	الأسلوب
تخفيف بالسائل	في لب الابرّة	خطوتان ، امتصاص
رشف داخل المحقن (عن غير قصد أو تخفيف في سائل اودم)	محدود	اقتطع الرشف / خطوتان
	كبير	زجاج الساعة امتصاص
عينة شبه صلبة	في لب الابرّة	خطوة واحدة
عينة صغيرة (أي نوع)	في لب الابرّة	خطوة واحدة

* لمنع التخثر ، من الممكن أن يوضع السائل الدموي في أنابيب لجمع الدم من نوع يحتوي على EDTA ، وتهز لمدة وجيزة قبل تحويلها الى زجاج الساعة .

فعندما ينتج عن رشف الابرة الدقيقة كمية قليلة من مادة شبه صلبة، كما هو الحال في العقيدة الدرقية الغروانية الحميدة، التي ستناقش فيما بعد، يمكن تحضير مسحة ممتازة بأسلوب من خطوة واحدة. أولاً : يضع الطبيب نقطة من الرشافة بجانب العلامة على الشريحة الزجاجية. ثم يحسك بشريحة ثانية في اليد السائدة بحيث تتقاطع مع الشريحة الأولى (الشابطة) مشكلة علامة «+» على خط يُمكن الحافة الخارجية للشريحة المتحركة من تغطية الرشافة بالكاد، عندما تدار لتمس العينة (الشكل ١٠-١)، وتدار الشريحة المتقاطعة الى الأمام (بعيداً عن الطبيب) في حركة واحدة حتى تمس العينة، ثم تحرك باتجاه الطبيب بحركة سلسلة مع بذل أقل ضغط ضروري يمكن العينة من الانتشار؛ ولا يكون هذا الضغط أكبر مما ينتج عن النشاط الشعيري الطبيعي في الغالب. وإذا تم تنفيذ الأسلوب كما يجب، بقيت العينة كلها على الشريحة الثابتة، وتطرح الشريحة المتحركة جانباً.



الشكل ١٠ - ١

أسلوب الخطوة الواحدة، مسحة رشف الابرة الدقيقة. تم تعقيم الشريحة الثابتة باللون الأبيض للايضاح. توضع، على أحد طرقي الشريحة، قطرة صغيرة من السائل المرتشف من ورم شبه صلب، وهي مبينة هنا كسائل دموي. وتوضع شريحة ثانية تشكل بتماسها مع منتصف الشريحة الأولى تقريباً علامة «+»، وتحرك بسلسلة باتجاه المراقب والى الأمام (ينظر المراقب من أعلى).

ويحتوي العديد من رشافات الدرقية على دقائق صغيرة مخففة في السائل الكيسي أو الدموي. ويستعمل في مثل هذه الرشافات، أسلوب من خطوتين لتركيز الدقائق وفصلها عن السائل الذي يمكن أن يؤثر على جودة الاصطباج. تمسك الشريحة باليد غير السائدة أيضاً، موازية للأرض، والعلامة في الجهة البعيدة عن الطبيب. وتوضع نقطة من الرشافة، قطرها حوالي ١ سم، بجانب العلامة على الشريحة. وتمسك الشريحة المتحركة بالقرب من طرف العلامة، باليد السائدة؛ ويمس طرفها الحر الشريحة الثابتة في خط بين العينة والطبيب (الشكل ١٠-٢). ثم تحرك هذه الشريحة بعيداً عن الطبيب حتى تجمع الدقائق في داخل العينة. وبعد ذلك تحرك الشريحة عائدة باتجاه الطبيب، تاركة معظم السائل الزائد على سطح الشريحة. ويحدث التركيز الأمثل بعد التحرك عبر ثلثي الشريحة (الشكل ١٠-٣). وترفع الشريحة المتحركة إلى أعلى مباشرة بعيداً عن الشريحة الثابتة، وتدار الشريحة الثابتة إلى وضع عامودي بحيث تكون العلامة إلى أسفل. وبقاء العينة في هذا الوضع يضع ثوان، يمكن للمزيد من السائل أن ينساب بعيداً بالجاذبية، فتبقى الدقائق الصغيرة فقط، ويكون التركيز تاماً في آخر موقع تلامست فيه الشريحتان. ثم توضع الشريحة المتحركة بالقرب من الطرف غير المصنفر مثل الفصالة (الشكل ١٠-٤)، وتدار بلطافة باتجاه مكان الدقائق الصغيرة. وتفصل الشريحتان بعضهما عن بعض بعناية، باستعمال الضغط الشعيري الموجود، للحصول على مسحة من طبقة واحدة. ويجب التمرس على هذه الخطوات للتمكن من إجرائها خلال ٢ إلى ٣ ثوان، قبل أن تفسد مسحة الطبقة الواحدة بالتجلط^{٢٢}.

وغالباً ما ينتج عن رشف الأبرة الدقيقة الدريقي، سائل كيسي (حجمه أكبر من ٥ ر. مل). ويمكن أن تكون هذه العينات متباينة جداً، لزجة أو غير لزجة، معكرة أو صافية، تحتوي على دقائق صغيرة أو لا تحتوي عليها. لهذا السبب تعتمد أساليب الاصطباج المستعملة على خبرة الطبيب وطبيعة العينة. والخطوة الأولى المعقولة هي وضع نقطة على الشريحة. فإذا كانت لزجة، يمكن فرد العينة بأسلوب الخطوة الواحدة، وإذا كانت رقيقة القوام ولا تحتوي على دقائق صغيرة واضحة، تركز بأسلوب الخطوتين. وإذا شوهدت دقائق كبيرة في النقطة السائلة، فإن طريقة الامتصاص مثالية؛ حيث يمكن إزالة السائل الزائد بوضع قطعة من الشاش على حافة القطرة لتمص السائل، مع أخذ الحذر لعدم المساس بالدقائق الموجودة. وبمجرد إزالة السائل، يستعمل أسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين، حسبما يكون مناسباً، لاتاج مسحة من طبقة واحدة من الدقائق المركزة.



الشكل ١٠ - ٢

أسلوب الخطوتين، التجميع. هذا الأسلوب مفيد للسائل الذي يحتاج إلى تركيز. وضعت الشريحة الشفافة لتمس الشريحة المعتمدة بالقرب من الوسط، ثم حركت بعيداً عن المراقب لتجمع قطرة السائل الدموي (ينظر المراقب من أعلى).

الشكل ١٠ - ٣

أسلوب الخطوتين، التركيز. بعد تجميع السائل (الشكل ١٠ - ٢) يبدأ التركيز عندما تحرك الشريحة الشفافة باتجاه المراقب، وبذلك تترك المادة الدموية وتتركز الحقائق في مكان تماس الشريحتين (ينظر المراقب من أعلى).





الشكل ١٠ - ٤

أسلوب الخطوتين، الوضع المفتوح. بعد التركيز الأولي (الشكل ١٠-٣)، يدار طرف الشريحة المعتمة الذي يحوي الدقائق إلى وضع رأسي ويسمح للدم بالانسياب (غير مبین). ولا تلمس المسحة، تعاد الشريحة الشفافة إلى طرف الشريحة المعتمة العلوي. ويتم التماس كما هو مبين باستعمال طرف الشريحة المعتمة كفصالة تدور حولها الشريحة الشفافة حتى تمس الخط الذي يحوي الدقائق (منظر جانبي).

وعندما يحتوي السائل على دقائق قليلة أو إذا كان حجم العينة كبيراً، فإن أسلوب زجاج الساعة يهيئ تركيزاً ممتازاً للدقائق المتوافرة. ينشر السائل على طرف زجاج الساعة الدائري؛ فينزل السائل باتجاه مركز الزجاج، وتبقى الدقائق على الطرف. ويمكن جمعها على غطاء زجاجي مستدير بكشطها بلطافة، ثم توضع على شريحة تقليدية، وتفرد طبقة واحدة بأسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين. وتشبه هذه الطريقة تلك التي تستعمل في تركيز رشافات العظم. وإذا احتوى السائل على الدم، فيمكن تجنب التجلط بتحويل السائل إلى أنبوب يحتوي على مضاد للتخثر، قبل الابتداء في تركيزه بواسطة زجاجة الساعة.

وفي المختبر، يمكن تركيز أي سائل متبق معكروالطرد المركزي؛ وبعد نزع السائل الفوقي، تعلق الكرية الناتجة ثانية، وتحضر المسحات بأسلوب الخطوة الواحدة أو الخطوتين. وأثبتت الخبرة أن أسلوب التركيز بالمرشح الدقيق، المكلف نسبياً والمضني، لا يضيف شيئاً، وهو لا يستعمل الآن بشكل روتيني. وإذا كان السائل دموياً ويحتوي على أجزاء

كبيرة من النسيج (كتلك التي يمكن الحصول عليها بخزعة رشف الابر ANB [راجع الجدول ١٠ - ١] بابر قياس ١٦ أو ٢٠)، يجب معاملته بمضاد للتخثر، وإرساله الى المختبر، حيث يحول الى كيس سيلويدين لتحضيره هستوباثولوجيا. ونحن نحاول أن نتجنب أسلوب خزعة رشف الابر ANB، لأنه مكلف ويستغرق وقتاً أطول بالمقارنة مع اسلوبي مسحة رشف الابر الدقيقة.

وإذا قام اختصاصي الأمراض الخلوية بإجراء الخزعة، يمكن فحص جودة العينة والمسحة بسرعة. كما يمكن صبغ شريحة مثبتة بالكحول بمادة توليودين زرقاء ٥٠.٠٪، ويوضع عليها غطاء زجاجي مباشرة، وتفحص بالمجهر. إضافة الى ذلك، يمكن صبغ بضعة شرائح نموذجية بحمض في الهواء، بصبغة رايت Wright خلال ١٥ دقيقة. وتفيد القراءة المبدئية السريعة، في الحكم على ما إذا كانت العينة كافية للتشخيص المرضي النهائي، ومن النادر أن يحتاج الطبيب التمرس الى اجراء هذا الفحص المبدئي، لأنه يستطيع تقدير كفاية خزعة رشف الابر الدقيقة بفحص العينة غير المصبوغة بسهولة. ومع ذلك، فإن هذه الاجراءات مفيدة خصوصاً اذا كان المريض يعيش بعيداً عن المستشفى، بحيث يجد مشقة في العودة لاجراء خزعة ثانية.

و يلخص الجدول ١٠ - ٣ الأخطاء الفنية الكامنة في اجراء خزعة رشف الابر

الجدول ١٠ - ٣ أخطاء فنية في اجراء خزعة الابر الدقيقة

الخطا	النتيجة
وضع المريض غير سليم و/او عدم تحديد الكتلة جيداً	خانة لا تمثل العينة أو غير كافية
ال فشل في تثبيت الكتلة	خانة لا تمثل العينة أو غير كافية
عبور الابر خارج الكتلة	سائل دموي / تخفيف
ضغط رشف غير كاف أو تحرك الابر	خانة غير كافية
رشف لمدة طويلة	تخفيف / خداع بسبب التخثر
نزع الابر قبل فصلها عن المحقن	دخول المادة للرشوفة داخل المحقن
ضغط غير كاف على مكان الابر بعد الخزعة	تجمع دموي
عدم ملاسة اسلوب المسح لكمية ونوع	خانة لا تمثل العينة أو غير كافية (خطأ سلبي)؛
العينة المستحصلة	الخانة موجودة ولكن قراءتها غير ممكنة (سلبية جداً أو دموية، مشوهة ميكانيكياً، إلخ).

الدقيقة، إضافة الى المشكلات الخاصة التي تؤدي اليها. فاذا اعتبرنا اختلاف مواقع الكتل وأنواعها، وأساليب المسحات المختلفة، إضافة الى اختلافات خصائص المادة المرتشفة التي نحصل عليها في أثناء الحزغ، فإن الشخص يحتاج الى اجراء حوالي ١٠٠ الى ٢٠٠ رشفة ابرة دقيقة تحت الاشراف، حتى يصبح تنفيذ جميع خطوات الحزغ سهلاً ومألوفاً^{٥٠}. وعندما يقوم المعالج السريري باجراء الحززة بدلا من اختصاصي الأمراض الخلوية، يجب عليه أن يستفسر عن جودتها، وأن يقوم بفحص الشرائع المصبوغة شخصياً، مستتيراً بالرأي الفني الثاقب الذي يبيده اختصاصي الأمراض الخلوية المتمرس.

مشروع لادخال رشف الابرة الدقيقة INTRODUCTION OF FNA

إن خزعة رشف الابرة الدقيقة لا تجرى في الكثير من المشافي بسبب عدم توافر الأشخاص ذوي التدريب والخبرة الضروريتين. وبالرغم من وجود برامج اقامة تقدم تدريباً في رشف الابرة الدقيقة، يبدو أن عدة سنوات ستمضي قبل أن تؤثر هذه البرامج بشكل مباشر على معظم المشافي. كما أن الخبرة لدى أولئك الذين أنهوا تدريبهم حديثاً لن تكون كافية للاستفادة من رشف الابرة الدقيقة على أكمل وجه.

وتنحصر المشكلة في تقديم مشروع يستطيع بواسطته المتدربون حديثاً على رشف الابرة الدقيقة، اكتساب الخبرة الضرورية من أجل تقديم التشخيصات الموثوقة. ومن الواجب، خلال هذه الفترة المبكرة من اكتساب الخبرة، أن يصمم المشروع لحماية المريض من التشخيصات الخاطئة سلباً أو إيجاباً. ويكون التشخيص خاطئاً سلباً عندما يشخص المرض الخبيث حميداً عند قراءة رشف الابرة الدقيقة، ويكون خاطئاً إيجابياً عندما يشخص المرض الحميد خبيثاً. وتشمل أسباب التشخيصات الخاطئة سلبياً، والمعددة فيما بعد، أخطاء مرتبطة بعملية الرشف نفسها أو بالورم أو ناتجة عن تعدد البؤرات الورمية داخل الدرقية نفسها.

أولاً: أخطاء في اجراء الحززة أو فشلها بسبب :

أ (حجم العينة غير كاف لتفسير الكتلة الورمية :

١. وضع المريض / تثبيت الكتلة ؛

٢. ضغط الرشف غير كاف / حركة الابرة.

ب) الافتقار الى جودة العينة :

١. مخففة في السائل ؛

٢. مداخلات خادعة artifact نتيجة التخرش؛

٣. رشف المادة في المحقن وعدم استعادتها منه جيداً ؛

٤. أخطاء في تحضير الشريحة .

ثانياً : أخطاء في القراءة أو فشل في التمييز :

أ) قلة أو عدم كفاية المادة التشخيصية في الشريحة ؛

ب) الاختلاف بين معايير التشخيص برشف الابرة الدقيقة ومعايير التشخيص النسيجي المرضي والخلوي التقليديين ؛

ج) الظواهر الماكرة التي توهي بخباثة الكتلة ولا تكون كافية لتشخيصها ؛

ثالثاً : أخطاء مرتبطة بالورم أو الأورام التي يصعب تشخيصها برشف الابرة الدقيقة ، وهي تشمل :

أ) أوراماً متكيسة ينتج عنها سائل «حميد» فقط يفتقر الى الأشكال الخلوية ؛

ب) ليمفومات معينة (جيدة التمايز أو مختلطة) ؛

ج) نخرأ نزفياً في أورام الدرقية اللامتمايزة مما يؤدي الى تخفيف الخلايا الحبيثة .

وتعكس التشخيصات الخاطئة إيجابياً دائماً قلة خبرة اختصاصي الأمراض الخلوية في المدى الواسع للتغيرات الخلوية ، والتركيب الهندسي والتنسجي للغدة الدرقية والتغيرات الانفعالية فيها . ويثير احتمال التشخيص الإيجابي والسليبي استفسارات مهنية وقانونية خطيرة . وفي المقابل فإن رشف الابرة الدقيقة ، في الغدة الدرقية والأماكن الأخرى أيضاً ، يكون عند التمكن منه أداة سريرية قيمة ، لها درجة عالية من الدقة ، ومخاطرها معدومة بالنسبة للمريض تقريباً . كما ستجنب كثيرين من المرضى الجراحة ، وتعمل بعلاج الآخرين ٢٢ .

ويجب على أي مشروع لادخال رشف الابرة الدقيقة توفير السلامة الضرورية في أثناء اكتساب الخبرة من الطبيب .

إن البرنامج ذا المراحل الثلاث الذي نتبعه في أثناء تطبيق مشروع رشف الابرّة الدقيقة (الجدول ١٠ - ٤)، يوفر الخبرة في اجراء خزعة رشف الابرّة الدقيقة، وقراءة الشرائح، والاستعانة بالتشخيصات في معالجة المريض سريرياً، في الوقت الذي يوقى فيه المريض مغبة كلا التشخيصين الخاطئين السلبي أو الايجابي^١.

الجدول ١٠ - ٤ تقديم مشروع رشف الابرّة الدقيقة بمراحل

مرحلة	مصدر العينة	الأهداف	خطر للمريض	ضبط الخطر
١	عينة جراحية	أ - تعلم حركات الخزع الأساسية ب - تعلم أساليب المسحة الأساسية ج - انشاء مكتبة لحالات حميدة وورمية تتطابق مع النسيج المرضي	لا يوجد	لا يوجد
٢	كتل خزع قبل الجراحة	أ - خبرة حقيقية في الخزع والمسح ب - مقارنة نسجية موشية اضافية	تجمع نموي أحيانا	ضغط كلف بعد الخزع
٣	كتل خزع للتقييم السريري	تشخيص مورفولوجي يعتمد عليه	تجمع نموي أحيانا تشخيص خاطيء ملهي تشخيص خاطيء ايجابي	ضغط كلف بعد الخزع دراسة للسطح من مجموعة مرجعية ممترسة خزعة جراحية ومقطع مجمد أو نائم قبل المعالجة النهائية إذا كان تشخيص رشف الابرّة مشكوكاً بآمره

وفي أثناء المرحلة الأولى، توفر كل عينات الخزع الجراحية، وعينات الاستئصال الدرقي المرسلة الى المختبر الباثولوجي، للتدرب على مبادئ أسلوب رشف الابرّة الدقيقة. إن الكتلة الخاملة والمستأصلة بكاملها مصدر ممتاز للتدرب على هذا الأسلوب. اضافة الى ذلك، يمكن تحضير الشرائح من هذه العينات غير الحية، حيث تنعدم خطورة التخرش وما يحدثه من تشويه هندسي. كما يمكن اعادة الرشف وتحضير الشريحة من الكتلة نفسها بقدر ما نرغب. ويحتفظ بأحسن الشرائح للقراءة، ويقارن تشخيصها بالتشخيص الباثولوجي النهائي. وتوضع هذه الشرائح مع شريحة باثولوجية نموذجية في رزمة، وتستعمل مرجعاً في المستقبل كجزء من مكتبة رشف الابرّة الدقيقة. ومن الواضح أن هذه المرحلة لا تشكل أية

مخاطر بالنسبة الى المريض . وتتوافر خلال هذه المرحلة والمرحلة التالية ، الفرصة لدى المجموعة المشخصة لدراسة ومناقشة الأبحاث المناسبة عن أساليب رشف الابرة الدقيقة وقراءتها .

وبعد أن يتم التمكن من مبادئ خزعة رشف الابرة الدقيقة وأساليب تحضير الشريحة ، تبدأ المرحلة الثانية . وفي بداية هذه المرحلة يجري رشف الكتل الدرقية بعد تخدير المرضى الذين سيتعرضون لخزعة جراحية ؛ وبعد ذلك يجري رشف الابرة الدقيقة قبل العملية بيوم أو أكثر ، على المرضى الذين يحتاجون الى المعالجة الجراحية فقط . والهدف من هذه المرحلة هو اكتساب الخبرة في جوانب خزعة رشف الابرة الدقيقة التي لا تتوافر في العينة الجراحية . وتشمل هذه الجوانب الجديدة تعيين وتثبيت الكتلة من خلال الجلد والأنسجة الرخوة ، وضرورة اجراء الخزعة بسرعة للمريض القلق ، واختيار أسلوب فرد العينة المناسب لكمية ونوع العينة التي نحصل عليها ، واجراء الرشف وتحضير الشريحة مدركين أن اعادتهما لا تتم ببساطة كما كان الحال في المرحلة الأولى . وبسرعة تبدد كل هذه العوامل التي نجابها في المرحلة الثانية ، الثقة المفرطة التي تم اكتسابها في المرحلة الأولى في ظروف يمكن السيطرة عليها . وتوفر الشرائح المحضرة خلال هذه الفترة أيضاً مادة اضافية للمقارنة النسيجية المرضية ، لأن كل المرضى سيعالجون جراحياً . وترتبط الخطورة التي يتعرض لها المريض بأسلوب رشف الابرة الدقيقة نفسه ، وتشمل تكون تجمع دموي صغير ، يمكن تفاديه بالضغط المناسب بعد الخزعة . وما أن جميع المرضى سيعالجون جراحياً ، فان تشخيصات رشف الابرة الدقيقة الخاطئة سلباً أو ايجاباً ، لا تشكل خطورة . وفي نهاية المرحلة الثانية يجب أن يتم المتدربون فهم الدراسات ذات الصلة الوثيقة برشف الابرة الدقيقة بشكل جيد .

وتشمل المرحلة الثالثة التطبيق السريري الحقيقي لرشف الابرة الدقيقة في ظروف منضبطة . والهدف من هذه المرحلة هو وضع تشخيص مورفولوجي موثوق بدون تدخل جراحي ، والاستعانة بهذا التشخيص في معالجة المريض سريرياً . وفي هذا الوقت ، للمرة الأولى ، يبرز خطر وضع التشخيصين الخاطئين السلبي والايجابي ؛ ولكن خطورة هذين التشخيصين غير المبررة قليلة ، اذا توافرت للمتدرب الخبرة في اجراء ٥٠ الى ١٠٠ حالة خزعة في المرحلتين الأولى والثانية ، وتوافر له أيضاً الفهم الكافي لما كتب عن الموضوع . وليس من المتوقع أن يستعمل هذا المشروع أو أي مشروع آخر بشكل روتيني ، ليحل محل الاستعانة

بالرأي السليم، إلا أنه يؤمل أن يساعد هذا المشروع كل المشتركين فيه الى التعرف على الحالات الصعبة بصورة صحيحة. وبالرغم من أن اختصاصي الأمراض يرسلون في العادة، الشرائح المستوباثولوجية الصعبة الى مراكز مرجعية متمرسه، يندر اتباع هذه الممارسة بالنسبة للعينة المرضية الخلوية. ومع ذلك فإن المراكز المتمرسه في رشف الابرة الدقيقة متوافرة ويجب الرجوع اليها كلما كان هناك شك في التشخيص. فتعليقات الخبراء على نوعية الشريحة غالباً ما تكون قيمة كتعليقاتهم على التشخيص. وأحسن طريقة لتقليل الخطورة بالنسبة للمريض، هي أن يبحث الطبيب المعالج مع اختصاصي الأمراض الخلوية كل حالة، للإجابة عن السؤال التالي: هل تفسر الشرائح الكتلة السريرية؟ وهل يمكن قراءتها بثقة؟ فإذا كان الجواب عن السؤالين بشكل معقول وموثوق وخير هو نعم، تم بذلك الوصول الى أفضل تشخيص سريري مورفولوجي ممكن. وإذا كان الجواب عن أحد السؤالين سلبياً، يجب التفكير في اجراء خطوات أخرى، تشمل عادة اعادة الحزرة، أو الجراحة، أو المراقبة السريرية الدقيقة مع اعادة تقييم الحالة في المستقبل.

وتحتاج خطة المراحل الثلاث في تطبيق رشف الابرة الدقيقة بالنسبة للكتل الدرقية الى بعض التعديلات لتناسب الظروف الفردية؛ اذ لا يوجد ما يبرر فصل المراحل الثلاث بحدّة اذا أخذنا بعين الاعتبار عدد العقيدات الدرقية الكبير ونسبة سرطان الدرقية المنخفضة نسبياً والدرجة المنخفضة نسبياً لسرطانات الدرقية وخطورة الجراحة وكلفتها. ومع أن هذه المراحل كانت متعاقبة كما وصفت سابقاً، فقد ابتدأنا بالفعل تطبيق المراحل الثلاث في الوقت نفسه تقريباً^{٣٩}. فابتدأنا برشف عقيدات من أكبر عدد ممكن من عينات الاستئصال الدرقي، وأسنا بسرعة مكتبة قيمة للأمراض الخلوية لحالات الدرقية. وبعد أن بدأنا في تنفيذ المرحلة الثانية بوقت قصير، بدأت الرشافات ترد الينا قبل أن نعلن عن استعدادنا لتلقيها، حتى نخضعها حسبما تقتضيه المرحلة الثالثة. وبدل أن نرفض قراءة هذه الشرائح اعتباطاً، قمنا بقراءة الشكل الخلوي بحذر شديد. وناقش اختصاصي الأمراض الخلوية والمعالج السريري كل حالة بمراجعة التاريخ المرضي السريري والعلامات الجسدية والعلامات المورفولوجية والعوائق الفنية والتفسيرية للشرائح والاحتمالات السريرية المختلفة قبل الوصول الى التشخيص السريري المورفولوجي. ويجب التأكيد بوضوح على أن مثل هذا الاختصار للوقت محفوف بالمخاطر مهما حسنت النوايا، اذا لم ترافقه خبرة مسبقة واسعة في

المادة، في أثناء المرحلة الأولى. والأسس المؤثقة لرشف الابرة الدقيقة هي الصبر والوقت والخبرة.

وفي البداية كان للمعلومات الواردة من رشف الابرة الدقيقة دور ضئيل في معالجة المرضى سريرياً. وبانتهاء السنة الأولى، قمنا بإجراء ما يزيد على ١٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة للعقيدات الدرقية، وقد تم نشر نتائجها في مكان آخر^{٣٩}. وبعد ١٨ شهراً بدأ رشف الابرة في الظهور كأداة تشخيصية كبرى في تقييم العقيدة الدرقية المجسوسة^{٣٩}.

إن مفاتيح تطبيق رشف الابرة الدقيقة الناجح هي: الاهتمام والمثابرة والمراقبة. كما يجب أن يكون كل من المعالج السريري واختصاصي الأمراض الخلوية مستعدين لبذل الوقت والجهد الضروريين الذين تحتاجهما المهارتان الفنية والتفسيرية. ويجب أن يتشاورا معاً للتأكد من أن استفسارات واهتمامات كل منهما مفهومة. وأخيراً يجب متابعة المرضى الذين تشخص عقيداتهم حميدة، سريرياً لمدة طويلة من الزمن. وفي حين أننا دائماً نشعر بالرضا عندما نعلم أن تشخيصنا برشف الابرة الدقيقة مصيب، فإن الانجازات التعليمية الكبرى تأتي من الأخطاء. وإذا لم يبذل أي جهد في اكتشافها فإنها ستكرر في الغالب.

السلامة والمضاعفات SAFETY AND COMPLICATIONS

عند القيام بأي إجراء تشخيصي، يجب أخذ نسبتي المراضة والوفاة morbidity and mortality rates في الاعتبار، كما يجب سبر المضاعفات المحتملة مقابل الفوائد التشخيصية الكامنة. وسجل رشف الابرة الدقيقة نظيف ومأمون للغاية بالنسبة إلى فحص تشخيصي مورفولوجي لأنه مقرون بغزونيبيجي بسيط. والسبب الأكبر لهذه السلامة هو دقة حجم الابرة، فمساحة مقطع ابرة قياس ٢٢ وابرة قياس ١٢ هو ٤ مم^٢ و ٣ مم^٢ على التوالي. وهكذا فإن مساحة الابرة قياس ١٢ هي ٣٨ ضعفاً من مساحة مقطع الابرة قياس ٢٢، ولذلك ترتبط الابرة الأولى بنسبة أكبر من الأذى.

ولقد أظهرت التجارب إمكانية زرع الخلايا موضعياً في مسار رشف الابرة، مما يؤدي إلى انتشار المرض عن طريق الأوعية الليمفاوية والوريدية^{١٥}. وعلى النقيض لم يثبت أن هذه الاعتبارات التجريبية لها أي أهمية عملية سريرية. فمنذ عام ١٩٥٢، تم تسجيل أقل من ٢٠ حالة زرع بالابرة بعد رشف الأورام الخبيثة من العديد من الأعضاء،

ولكن حالة واحدة فقط نتجت عن ابرة دقيقة؛ وفي الحقيقة كانت معظم الابرياس ١٢ ٣٧. وبما أنه تم اجراء مئات الألوف من خزعات الابرة خلال هذه الفترة، فان خطورة الزرع في مسار الابرة، حتى بالنسبة الى خزعة الابرة القاطعة CNB ضئيلة جداً، بل تكاد تكون معدومة بالنسبة الى رشف الابرة الدقيقة. وتخدم الدراسات السريرية على خزعات الابرة من الأورام المشهورة بقدرتها على الانزراع الموضعي في تأكيد هذه الملاحظة. فعند دراسة ١٤٧ مريضاً بغدوم متعدد الأشكال pleomorphic adenoma أجريت له خزعة ابرة، لم يتم الكشف عن أية رجعة recurrence خلال ١٠ سنوات من المتابعة ١٥. وفي دراسة عن متابعة ٦٥٦ مريضاً تعرضوا لخزعة رشف ابرة دقيقة من سرطان نقيلي في العقد الليمفاوية العنقية، لم توجد أية رجعة أو غمور الموضعي يمكن أن يعزى الى الخزعة ١٤. واعتماداً على خبرتنا وخبرة الآخرين، نشعر أن رشف الابرة الدقيقة مأمون، وأن الاحتجاج بخطورة انتشار الورم لا يخدم الا في تحويل الأنظار عن فوائد هذا الفحص.

وبما يجب أخذه بعين الاعتبار، هوما إذا كان باستطاعة خزعة رشف الابرة الدقيقة أن تؤثر على عمر المريض سلبياً، بدفع خلايا الأورام الى القنوات الليمفاوية والوريدية. وقد أظهرت الدراسات أن خزعة زشف الابرة الدقيقة لم تؤد الى زيادة نسبة الوفاة بين مرضى سرطان الكلية والثدي. فقد تمت المقارنة بين ٣٧٠ مريضة بسرطان الثدي الذي تم تشخيصه برشف الابرة الدقيقة و ٣٧٠ مريضة بسرطان الثدي الذي تم تشخيصه بوسائل أخرى ويمثلن المجموعة الأولى بالنسبة الى خمسة معايير سريرية وباثولوجية؛ فكانت كلتا المجموعتين متماثلتين في نسبتي البقاء على مدى ١٥ عاماً ٣. ولم يوجد أي اختلاف مهم في نسبة البقاء بعد ٥ سنوات، عند مجموعتين من مرضى سرطان الخلية الكلوية (٧٧ تعرضوا لخزعة رشف ابرة تشخيصية و ٧٣ أجري لهم استئصال كلوي ولم يتعرضوا للخزعة) ٥١. وحسبما نعلم لم يثبت أبداً أن لرشف الابرة الدقيقة أية تأثيرات ضارة على المدى الطويل.

إن المراضة morbidity والوفاة mortality بسبب ادخال ابرة دقيقة في مختلف الأعضاء نادرة جداً. فعند حيوانات التجارب ومرضى البشر الذين أجريت لهم عملية فتح البطن بعد رشف ابرة دقيقة، كان من الصعب جداً اكتشاف موضع الثقب في العضو المخزوع. وقد تم اكتشاف تجمع دموي بسيط في الأمعاء في حالات نادرة فقط. وأظهرت الدراسات السريرية الواسعة على المرضى الذين أجري لهم رشف ابرة دقيقة على الكبد

والبروستاتا والرئة والدرقية والبنكرياس ، نسبتى مراضة و وفاة منخفضتين جداً عندهم جميعاً^{٥٦، ٥٨} . ووجد لينكوويست Lindquist^{٣٥} نزفاً شديداً في البطن في حالة واحدة فقط من بين ٢٥٠٠ مريض تعرضوا لرشف الكبد. الا أنه نتج عن رشافات الأعضاء الأخرى بابر أكبر قياساً، عدد أكبر من المضاعفات الخطيرة وربما الوفاة. فقد نشرت مقالة عن وفيات مرتبطة برشف الابرة الدقيقة من البروستاتا نتيجة الانتان الشديد^{٥٧} . ولكن هذه النسبة أقل مما نشر عن الخزعة اللبية core biopsy في البروستاتا^{٥٥} . وقد عزيت وفاة واحدة الى رشف الابرة الدقيقة في البنكرياس^{١٦} .

إن نسبتى المراضة والوفاة لرشف الابرة الدقيقة في آفات الرئة أعلى منهما في أي مكان آخر من الجسم . ومع أن استرواح الصدر ونزف الصدر pneumothorax and hemothorax ليسا خطيرين سريرياً ، فان حدوثهما ليس قليلا . فقد حدث استرواح الصدر عند ١٥% الى ٣٩% من المرضى الذين تعرضوا لرشف الابرة الدقيقة في الرئة ، وحدث نزف الصدر عند ٢% الى ٨% منهم . وفي معظم الحالات ، نواجه نسبة أقل من ٢٥% من استرواح الصدر ولا تستلزم وضع انبوب في الصدر^{٥٩} . وفي نشرة من مايو كلينيك Mayo clinic ، ذكر بيركويست Berquist وزملاؤه^٤ حالتى وفاة بين ٤٣٠ مريضاً ، بعد رشف الابرة الدقيقة في الرئة . وكانت نسبتا المراضة والوفاة في دراستهم أعلى من الدراسات الأخرى ، وربما عكس ذلك حالة الوهن الشديد للمرضى قيد الدراسة .

ولم يكن رشف الابرة الدقيقة في الدرقية مرتبطاً بأية نتائج خطيرة . وكان النزف تحت الجلد هو الاختلاط الوحيد في دراسة ١٠٢٣ حالة^{٥٦} . الا أن التقارير تشير الى أن الخزعة اللبية تسبب شللاً في عصب الحنجرة لدى ٠.٢% من المرضى^{٥٢}) .

BASIC DIAGNOSTIC CRITERIA

المعايير التشخيصية الأساسية

من أجل استعمال رشف الابرة الدقيقة بنجاح في التشخيصات غير الجراحية للعقيدة الدرقية ، يجب أن يألف المشخص التعبيرات المستعملة في رشف الابرة الدقيقة ، واختلافها عن التعبيرات التقليدية المستعملة من اختصاصي الأمراض النسيجية . ففي

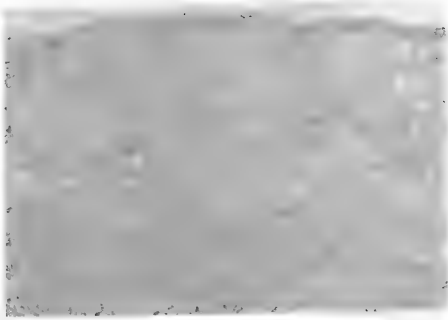
المرض النسيجي، يمكن تمييز الحالات الحميدة المختلفة، مثل العقيدة المنتسجة hyperplastic، والعقيدة الغدومية adenomatous، والغدوم الجريبي الكبيري الحميد benign macrofollicular adenoma، بعضها من بعض. وبالرغم من أن رشف الابرة الدقيقة لا يسمح باستعمال هذا التصنيف الفرعي للآفات الحميدة، فلا يعمل على هذا التصنيف من وجهة نظر سريرية؛ إذ يجب أن يكون اهتمام الطبيب من ناحية عملية، في كون العقيدة حميدة (بغض النظر عن نوعها)، بحيث لا تحتاج الى معالجة اجتثاثية، أو أنها بحاجة الى نوع من التدخل مثل الجراحة. لقد استعملنا التعبير الواسع المناسب «عقيدة درقية حميدة» للإشارة الى أمراض حميدة مختلفة في الدرقية. أما العقيدات الدرقية الباقية، وكلها بحاجة الى بعض أشكال التدخل العلاجي، فتقسم الى صنفين كبيرين: أورام جريبية neoplasms follicular وخباثات غير جريبية nonfollicular malignancies.

وسنبحث في الصفحات التالية الظواهر العامة للعقيدات الدرقية الحميدة والأورام الجريبية والخباثات غير الجريبية في الغدة الدرقية، من وجهة نظر المعالج السريري الذي يستعمل رشف الابرة الدقيقة في تقييم العقيدة الدرقية. وسنذكر العلامات المرضية الخلوية ذات الصلة الوثيقة بكل تشخيص، من أجل توضيح التشخيص الخلوي لرشافات الابرة الدقيقة. وقد اختيرت هذه المعايير والملاحظات المورفولوجية لتساعد المعالج السريري في التحول من الأنماط المرضية النسيجية الى الأنماط المرضية الخلوية التي تختلف بعض الشيء. ولن نبحت الاختلافات المرضية الخلوية الأكثر مكرراً؛ بالرغم من أنها ضرورية للتشخيص الدقيق. إنها مذكورة في مراجع أخرى، وأهميتها محدودة بالنسبة إلى الممارس السريري *.

الدرقية العادية Normal thyroid

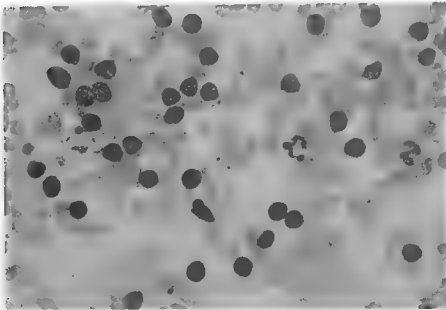
ينتج عن رشف الابرة من الغدة الدرقية العادية (الشكل ١٠ - ٥) كمية قليلة من المادة الغروانية colloid وعدد قليل من الخلايا الظهارية epithelial (الشكل ١٠ - ٦). ويمكن العثور على نوى مجردة متناثرة، أو نوى تحتوي على كمية قليلة من السيتوبلازم بحدود غير واضحة. والنواة مستديرة عادة وقطرها يساوي قطر نواة الليمفاوية lymphocyte مرة أو مرة ونصف. ولها نط كروماتيني دقيق، بالمقارنة مع كروماتين نواة الليمفاوية الممتلئة. ويصطبغ السيتوبلازم ذو المنسوج الرقيق والشفاف بدرجة قليلة، وهو قليل ومحدد على نحو هزيل^{٥٦}.

* انظر المراجع ٢٠، ٢٢، ٢٣، ٢٩، ٥٦.



الشكل ١٠ - ٥

الدرقية العادية. لاحظ حجم وتوزيع الجريبات المنتظم تقريباً. النسيج الظهاري الجريبي غير واضح بهذا التكبير. الارتشاحات الالتهابية غير موجودة. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٦

رشافة الابرة الدقيقة، الدرقية العادية. لا يمكن عادة رشف خلايا جريبية أو مادة غروانية colloid بكميات كبيرة من الدرقية العادية. كل ما يمكن ايجاده هو بضع من نوى الخلايا الجريبية كما هو مبين هنا. وتبلغ هذه النوى ٥ مرة من حجم الكريات الحمراء المجاورة. (صبغة رايت Wright).

وعندما يبدي رشف الابرّة الدقيّة نمطاً درقيّاً عادياً، يعتمد التشخيص السريري المورفولوجي على الاعتبارات السريرية. فإذا كان هناك عقيدة منفردة في الدرقية، فإن النمط لا يساعد على التشخيص، لأن الخلايا القليلة في هذا النمط ليست خاصة بالكتلة الدرقية المنفردة، مما يشير الى عدم كفاية الحزعة. ومن ناحية أخرى، اذا قام شخص بأخذ خزعة من غدة درقية عادية في ظاهرها، ربما ليستبعد التهاب الدرقية المزمن المبكر، فإن هذا النمط يشخص غدة درقية حميدة.

العقيدات الدرقية الحميدة Benign thyroid nodules

يشمل التعبير التشخيصي «عقيدة درقية حميدة» مجموعة واسعة من العقيدات الدرقية الحميدة المجسوسة والمختلفة سريرياً ونسيجياً وخلوياً. ويشاهد في الشرائح من هذه العقيدات عنصر الى أربعة عناصر أساسية. وهي: المادة الغروانية والخلايا الكبيرة مصبوعة أو غير مصبوعة والخلايا الجريبية والخلايا الالتهابية. وتقتل على التوالي العقيدات الدرقية الحميدة الغروانية، والمتنكسة، والخلوية، والالتهابية الدرقية، وهي الأصناف الفرعية الكبرى من عدد من الأنواع النسيجية المرضية الحميدة للعقيدة الدرقية (الجدول ١٠ - ٥). والنمط الأساسي المتبقي هو الكيس الصرف وهو كتلة تنتج السائل ويؤدي تفرغه الى اختفاء الكتلة^{٦٠،٦١}. وكما هو الحال في جميع أنحاء الجسم، يجب إعادة الحزعة من أية كتلة متبقية من النوع المختلط المتكيس والمصمت، حتى يتم استبعاد خباثة تحتوي على مناطق خلوية حميدة، متنكسة ومتكيسة. وترتبط الأصناف الفرعية للعقيدات الدرقية الحميدة بتشخيصات تفريقية خاصة (الجدول ١٠ - ٥).

العقيدة الدرقية الحميدة - الصنف الغرواني

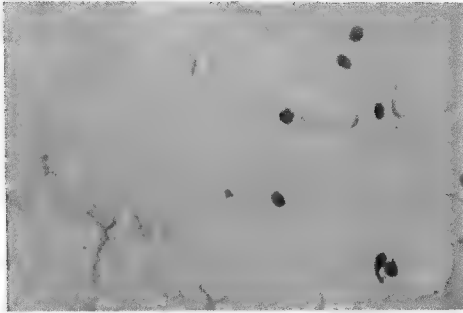
BENIGN THYROID NODULE-COLLOID TYPE

يمكن عادة معرفة الصنف الغرواني للعقيدة الدرقية الحميدة في أثناء تحضير الشريحة من الرشافة؛ إذ تكون المادة الغروانية المرشوفة عموماً، سائلاً صافياً ولزجاً، لونه أصفر أو برتقالي فاتح، ومظهره مثل الزيت أو العسل. وعند انطباق الشريحتين الزجاجيتين في بداية تحضير المسحة، تنتشر المادة الغروانية ببطء شديد بينهما. وحتى بعد التحفيف الكامل، تستمر المادة الغروانية على الشريحة في اللعان. وتصطبغ هذه المادة باللون الأخضر الرمادي القاتم بطريقة بابانيقولا (الشكل ١٠ - ٧)، وباللون الأزرق القاتم بطريقة رايت

الجنول ١٠ - ٥

العقيدة الدرقية الحميدة

نوع فرعي	ملاحظات بالولوجية شائعة	تشخيص تفريقي رئيسي من الخبثة لا يوجد
غروانسي	دراق متعدد العقيدات مع برك غروانية كبيرة غذوم غرواني	
متكس	دراق متعدد العقيدات مع مناطق متكسة ومتكيسة غذوم جريبي كبير وتكس كيسي	سرطان حليمي متكس
خلوي	دراق متعدد العقيدات مع تنسج جريبي في بعض المناطق غذوم جريبي كبير حميد	سرطان كشمي أو نقيلي مع نخر متكس غذوم جريبي صفري
التهاب درقي	التهاب هاشيموتو (ليفاوي عقدي)	سرطان حليمي مع ارتشاح ليفاوي كبير ليفاوما
مزمن	التهاب ليفاوي درقي مزمن التهاب درقي مزمن متكون كمقيدة درقية منفردة	
متكس	دراق متعدد العقيدات مع تكس كيسي كيس قناة درقية لسانية كيس حميد خلقي جانبي (كيس خيشومي)	سرطان حليمي متكس

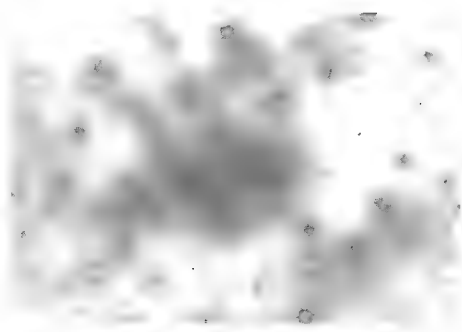


الشكل ١٠ - ٧

عقيدة درقية حميدة، نوع غرواني. ينتشر لون المادة الغروانية في أرضية الشريحة، ومنظرها متموج في أماكن انفصالها عن الشريحة، فتبدو كورقة بلاستيكية مجمدة. كما تلاحظ ندرة من النوى فوق المادة الغروانية. (صبغة بابا نيكولاو Papanicolaou). (٩)

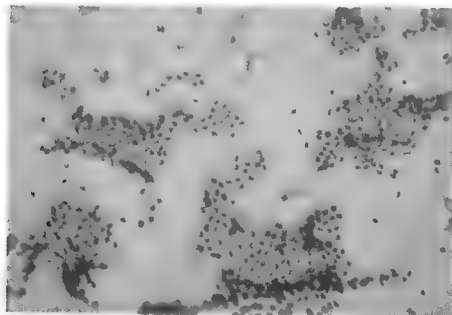
(الشكل ١٠ - ٨). وغالباً تبدو المادة الغروانية كغلاف بلاستيكي مجمد بسبب تقلصها على الشريحة؛ وتتميز الشرائح المصبوغة بصبغة رايت بمجموعات من فقاعات الهواء المحشورة في مناطق المادة الغروانية الزرقاء القاتمة^{٦٠، ٤٢}. ومن الممكن أحياناً وجود مجموعات مترصة من الخلايا الرتيبة والرقيقة، التي لها نوى منتظمة في وضعها (الشكل ١٠ - ٩).

وليس غريباً أن تكون الرشافات الغنية بالمادة الغروانية متفقة من الناحية المرضية النسيجية، مع الآفات المحتوية على تجمعات كبيرة من المادة نفسها (الشكل ١٠ - ١٠)، وبالذات إما مع درقية متعددة العقيدات فيها مادة غروانية وفيرة من جريبات كبيرة، أو مع شكلها المورفولوجي أحادي العقيدة (غدوم غرواني colloid adenoma). وفيما يزيد على ١٠٠٠ رشفة ابرة دقيقة حتى هذا اليوم، لم يثبت أن كان النمط الغرواني الصافي غير الخلوي، الشائع نسبياً، عقيدة خبيثة على الإطلاق^{٣٩}.



الشكل ١٠ - ٨

عقيدة درقية حميدة، نوع غرواني. للمادة الغروانية لون أزرق منتشر بصيغة رايت، و يمكن أن تكون متركزة بعض الشيء (وسط الشكل)، أو مائية (باتجاه الحواف). وكثيراً ما تبرز بوضوح وفي تركيز مرتفع في المادة الغروانية، كريات حمراء تأخذ الصيغة الزرقاء (خلايا زرقاء). (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٩

عقيدة درقية حميدة، مناطق غروانية وخالية. للمادة الغروانية متشرة في أرضية الشريحة. تتميز صفائح الخلايا الجريبية الحميدة النموذجية بالحجم النووي الموحد وترتيبها المنظم في صفوف وأعمدة. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ١٠

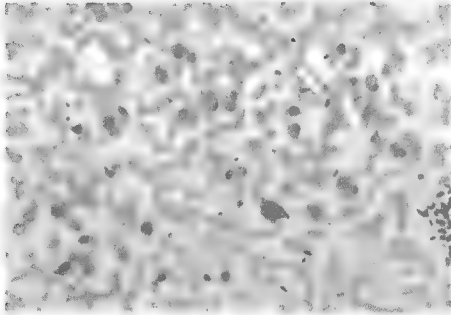
عقيدة درقية حميدة، غنوم غرواني. نسيج درقي عادي مضغوط في إطار ضيق إلى اليسار. أما معظم العقيدة فمكون من تركيب جريبي كبير واسع يؤدي إلى تكوين مادة غروانية كبيرة (الشكل ٧-١٠) و(الشكل ٨-١٠). وبالرغم من أن الخلايا الجريبية ترى في المقاطع النسيجية المأخوذة من العينات الجراحية بشكل نموذجي، فإنها ترى في شريحت رشف الإبرة الدقيقة على شكل صفائح منبسطة (الشكل ٩-١٠) و(الشكل ١٠-٢٢) و(الشكل ١٠-٢٤). (مقطع E and H).

العقيدة الدرقية الحميدة - الصنف المتكس

BENIGN THYROID NODULE-INVOLUTIONAL TYPE

تحتوي الرشافات من العقيدة الدرقية الحميدة ذات النوع المتكس على كمية قليلة من السائل المختلف القوام واللون والعتامة، ولكنه مائي بصورة نموذجية ونزفي قليلا ولونه أخضر قاتم ومعكر. والعنصر الخلوي المجهرى الأساسي هو الخلية البلعمية macrophage، التي توجد فرادياً أو بتجمعات لها خلفية غروانية مختلفة (الشكلان ١٠ - ١١ و ١٠ - ١٢). وتحتوي الخلايا على نوى منفردة مستديرة أو مستطيلة، وكمية متوسطة أو كبيرة من السيروبلازم المليء بالفجوات الدقيقة في أغلب الأحيان، وحدودها واضحة تماماً (الشكل ١٠ - ١٣). ويوجد في سيتوبلازم بعض هذه الخلايا حبيبات متجانسة وصغيرة لونها أزرق فاتح وتصبطن مثل الدهن، إضافة إلى حبيبات الهيموسدرين الخضراء الفاتحة ذات الأحجام

المختلفة (الشكلان ١٠ - ١٤ و ١٠ - ١٥). ومن الممكن أن يحتوي النسيج الظهاري الجريبي على هذه الصبغات أيضاً (الشكلان ١٠ - ١٥ و ١٠ - ١٦). وتوجد في بعض الأحيان خلايا عملاقة مخلوية syncytial giant cells تحتوي على نويات صغيرة متعددة (الشكل ١٠ - ١٧). وهذه الخلايا البلعية مجهولة الأصل، وقد تأتي إلى السائل الجريبي من نقي العظم أو سدى الدرقية thyroid stroma أو تتحول من الخلايا الجريبية. وغالباً ما تكون هذه الخلايا مرتبطة مع خلايا سدوية أو مغزلية أو ظهارانية epithelioid، لتشكيل حبيبومات صغيرة ليست خاصة، وهذا ما يدعى الحبيبوم المجسوس palpation granuloma (الشكل ١٠ - ١٨) ٥٦٠٢٠.



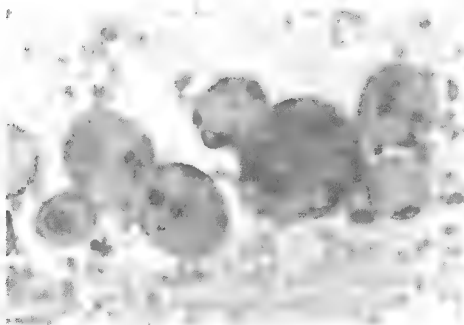
الشكل ١٠ - ١١

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. بالرغم من وجود بعض المادة الغروانية والخلايا الجريبية الضامرة في الأرضية، فإن الخلايا البلعية macrophages هي الغالبة. (صبغة رايت).



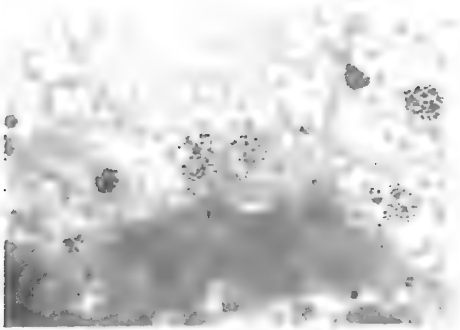
الشكل ١٠ - ١٢

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. المادة الغروانية والخلايا البلعمية مبيئة في جريبة متوسعة.
(مقطع H and E).



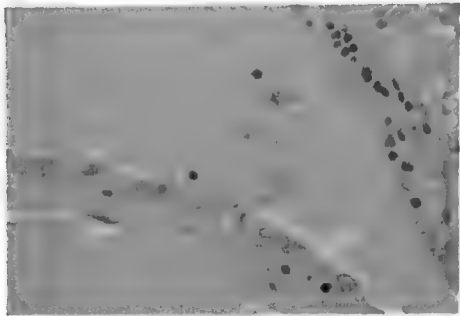
الشكل ١٠ - ١٣

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. تحتوي هذه الخلايا البلعمية المبطنة مادة عديمة الشكل متوسطة الاصطباغ، وتصطبغ مثل المادة الغروانية تماماً. (صبغة رايت).



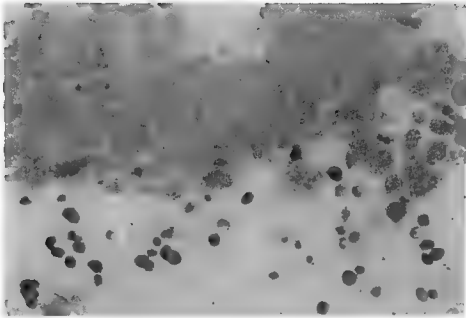
الشكل ١٠ - ١٤

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. إضافة إلى الدم الجديد، يتضح الدم القديم داخل الخلايا البلعمية كحببيبات شديدة الانصباع. المادة الغروانية موجودة إلى الأسفل. (صبغة رايت).



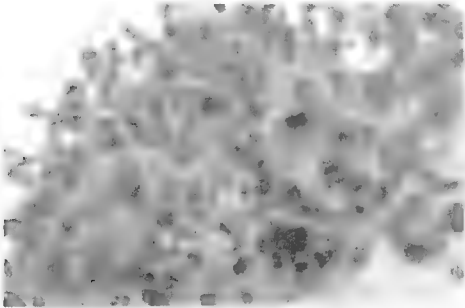
الشكل ١٠ - ١٥

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. هذا هو المظهر النسيجي للشكل ١٠-١٤. وبين المادة الغروانية الوفيرة إضافة إلى الخلايا البلعمية المصبوغة.



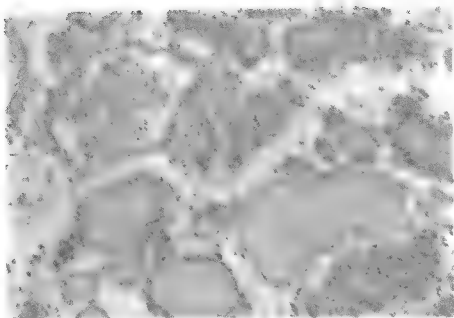
الشكل ١٠ - ١٦

عقيدة درقية حميدة، نوع منتكس. إضافة الى الخلايا البلعمية المصبوغة، تحتوي العقيدات ذات النوع المنتكس على صفائح من الخلايا الجريبية ذات المنظر المنظم ولها صفة سيتوبلازمية وفيرة من الليبوكروم أو الهيموسيديرين. وتمثل الحبيبات الصغيرة للتسقة القاتمة الليوكروم، بينما تدل الحبيبات الكبيرة ذات الأحجام المختلفة على الهيموسيديرين بصورة الفضل. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ١٧

عقيدة درقية حميدة، حبيومات غير خاصة nonspecific granulomas. خلايا مظلوية syncytial عملاقة متعددة النوى محاطة في الأطراف بخلايا الحبيبوم granuloma الغرزية والظهارانية epithelioid (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ١٨

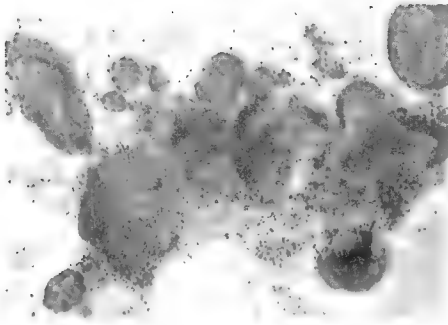
عقيدة درقية حميدة، حبيبومات غير خاصة. تتكون الحبيبومات غير الخاصة في وسط الجريبات المنفردة بشكل نموذجي. ويمكن أن نفترض، إذا عرفنا أن حجم الخلايا الجريبية المجاورة كبير أن أصل بعض هذه الخلايا البلعمية ينحدر من النسيج الظهاري. ويمكن أن تنتج هذه الحبيبومات عن الجس palpation. (مقطع H and E).

ويتفق ما يشاهد في رشف الابرة الدقيقة هذه على الغالب مع درقية متعددة العقيدات، حيث تبدي العقيدة المخزوعة منها مناطق مجهرية عديدة من التكتس الكيسي (الشكل ١٠ - ١١). ويتطلب التعرف الى هذا الصنف الفرعي الحميد أن نأخذ بالاعتبار تشخيص تلك الأورام المصحوبة بتجمع أكياس صغرية من الخلايا البلعمية وبالذات السرطانات الحليمية المتكيسة أو السرطانات الكشمية anaplastic ذات مناطق النخر الواسعة التي تحتوي على ارتشاح الخلايا البلعمية.

العقيدة الدرقية الحميدة - النوع الخلوي

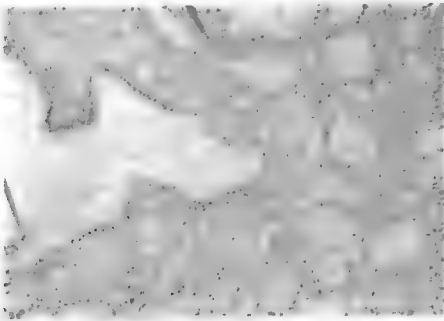
BENIGN THYROID NODULE-CELLULAR TYPE

ينتج عن رشف الابرة من العقيدة الدرقية الخلوية الحميدة كمية قليلة من سائل مصلي دموي، يحتوي على أجزاء رمادية قاتمة صغيرة ومتعددة من الصعب رؤيتها ويسهل تركيزها لتحضير المسحة بأسلوب الخطوتين (راجع ما ذكر سابقاً). ويتألف الجزء الخلوي



الشكل ١٠ - ١٩

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. تشكل أجزاء النسيج معظم هذا المنظر. جريبات كبيرة ذات ثلاثة أبعاد موجودة كتركيبات كروية. وتبدو عندما تنفتح كصفائح واسعة من الخلايا الجريبية ذات الترتيب النووي المنظم على هيئة صفوف وأعمدة (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ٢٠

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. لاحظ حجم الجريبات المتوسط والكبير الذي يغلب في هذا المقطع وهو يشبه ما يرى برشف الابرة الدقيقة (الشكل ١٠ - ١٩). (مقطع H and E).

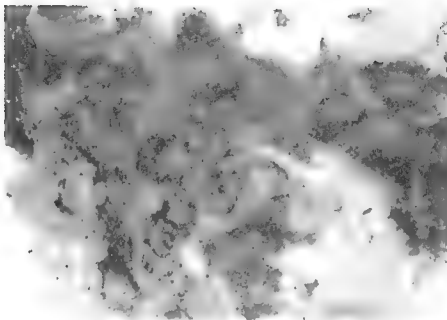
مجهرياً من جريبات لها أبعاد ثلاثة وحجم معظمها صغير كحجم الجريبة النموذجية العادية أو أكبر من ذلك (الأشكال ١٠ - ١٩ الى ١٠ - ٢٢). ويمكن مشاهدة المادة الغروانية في أرضية الجريبة الكاملة. ومن الممكن أن تنفجر الجريبات فتكشف عن لبها الغرواني المركزي (الشكل ١٠ - ٢٣). وينتج عن الجريبات المتهتكة تماماً أجزاء من النسيج الظهاري على شكل صفائح، كما تشكل النوى صفوفاً أو أعمدة منتظمة (الشكل ١٠ - ٢٤). وحجم النواة النموذجي يساوي ١٥ مرة من حجم الكرات الحمراء المحاذية لها. والسيتوبلازم قليل وحدوده غير واضحة. أما تفاصيل الكروماتين فأهميتها أقل بكثير من مظهر تلك الصفائح المتناسق والمنتظم.

إن النمط الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة يتفق في الغالب مع درقية متعددة العقيدات يغلب فيها وجود التنسج الجريبي الكبري macrofollicular hyperplasia، أو مع غدوم حميد جريبي كبري في غالبيته (الشكل ١٠ - ٢٥). والتمييز المورفولوجي بين العقيدة المنتسجة والغدوم اعتباطي وغير موضوعي subjective، و يعتمد على مدى التغيرات المماثلة في النسيج الدرقي المحاذي وسماكة المحفظة ونوع النمط الجريبي الموجود في العقيدة. وعندما توصف أيضاً العقيدة على أنها جريبة كبرية macrofollicular، فإن التصنيف الفرعي الباثولوجي ليس بذى أهمية سريرية، لأن النوع الفرعي من الغدوم الجريبي الكبري لا يكون مصحوباً بغزو محفظة أو وعائي بنائاً. والاعتبار التشخيصي التفريقي الأكبر الذي يتعلق بالنوع الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة هو تميزه الواضح من الآفات الجريبية الصغرية التي يختص بها الغدوم الجريبي الصغري والسرطان الجريبي المتمايز جداً والشكل الجريبي من السرطان الحليمي. وسيتم بحث الشكل الهندسي الجريبي الصغري بصورة مستفيضة عندما تناقش الأورام الجريبية في هذا الباب، وهي ملخصة في جدول ١٠ - ٥٦.

العقيدة الدرقية الحميدة - التهاب الدرقية المزمن

BENIGN THYROID NODULE-CHRONIC THYROIDITIS

بالرغم من أن التهاب الدرقية النموذجي يسبب تضخماً درقياً منتشراً، فإن بإمكانه أن يظهر كعقيدة مجسومة منفردة، في غدة درقية طبيعية أو قليلة التغير من النواحي الأخرى. ولأن مثل هذه العقيدة «باردة» على التفريسة النظائرية، وغالباً تكون متينة، فإنها توحي



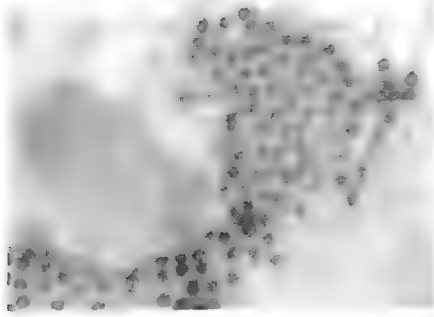
الشكل ١٠ - ٢١

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. أجزاء ظاهرية سدوية لـ *stromal epithelial*، شديدة الشبه بالقطع النسيجي (الشكل ١٠-٢٢). (صبغة بابا نيكولا).



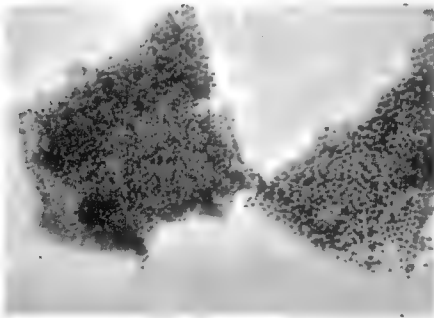
الشكل ١٠ - ٢٢

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. يبين هذا المقطع من عقيدة درقية حميدة التركيبات الجريبية الكبيرة الواسعة التي يفترض أن تكون الصفائح إضافة إلى الجريبات المتوسطة الحجم مشكلة الجريبات الكبيرة ذات الأبعاد الثلاثة التي تشاهد في الشكل ١٠-٢١. (مقطع H and E).



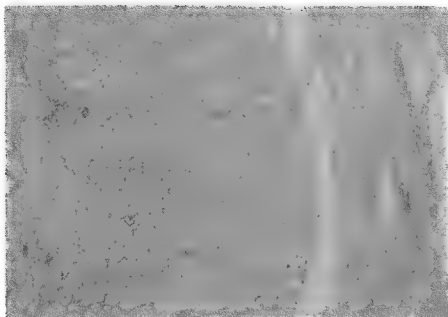
الشكل ١٠ - ٢٣

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. عندما تنتفتح الجريبات الإبيرية في أثناء الخزع أو إجراء المسحة، تظهر الخلايا الجريبية كصفائح عريضة لها ترتيب خلوي متسق. وترى إلى اليسار المادة الفروانية المركزية. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ٢٤

عقيدة درقية حميدة، صفائح جريسة حميدة. تفاصيل إضافية عن الصفائح الجريبية المفتوحة. لاحظ اتساق الترتيب والحجم النووي. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ٢٥

عقيدة درقية حميدة، نوع خلوي. التكاثر الحميد النموذجي يبين تطور الجريبات الكبيرة الواسعة. هناك التهاب درقي مزمن يجعل النسيج الدرقي المنضغط الى اليسار قاتماً. (مقطع H and E).

الجدول ١٠ - ٦

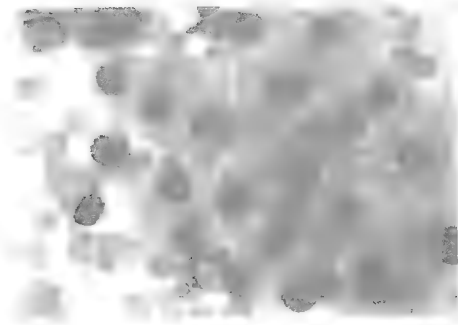
رشف الابرّة الدقيقة لكحل درقية : تشخيص تفريقي للمسحات الخلوية

مشاهدات	عقيدة درقية حميدة نوع خلوي	غذوم جريبي
جربيلت	جريبية كبيرة ذات أبعاد ثلاثة ترتيبها النووي مثل رقعة الداما	جريبي صفري/ تريبي ذات بعدين ترتيبها النووي متطابق / غير منتظم
مادة غروانية	وطيرة منتشرة/ تجمعات كبيرة	نادرة تجمعات صغيرة (جريبية صفرية في غالبيتها) مشخنة وكثيفة في دوائر صغيرة
أجزاء نسيجية	شفافة ترتيب نووي منتظم جربيلت كبيرة/ جربيلت مخفظة	شديدة الخلوية ترتيب نووي غير منتظم جربيلت صغيرة أو لا يوجد
الأرضية	تغيرات انتكاسية -	نظيفة غروانية.

بوجود السرطان. وبتوافر الخبرة يمكن التمييز بثقة، بين التهاب الدرقية المزمن والسرطان برشف الابرة الدقيقة. وتحتوي الرشافات من مرضى التهاب الدرقية المزمن على خلايا جريبية وخلايا شبيهة بخلايا هيرتل Hurthle وخلايا التهاب المزمن. ويشمل النسيج الظهاري الشبيه بخلايا هيرتل تضخم النوى وشدة وضوح النويات وزيادة حجم السيتوبلازم ووجود الحبيبات السيتوبلازمية (الشكل ١٠ - ٢٦). ولا يشكل الحجم الكبير أو الخصائص البارزة قلقاً في الشريجات النسيجية (الشكل ١٠ - ٢٧)، إلا أن بإمكانها أن تحدث ارتباكاً في الشريجات الخلوية بالنسبة للفاحص غير المتمرس. ويمكن أن يؤدي الشكل الهندسي الجريبي الصفري في بعض التجمعات الخلوية، التي تتضح أيضاً في الشرائح النسيجية، إلى تشخيص خاطئ لأورام أو خبائث جريبية صغرية، بسبب وضوح النويات الكبيرة والاختلاف الكبير في حجم النوى. ويشاهد العنصر الليمفاوي على أحسن وجه بصبغة رايت، ويشمل ليمفاويات صغيرة وليمفاويات منبهة وأرومات مناعية immunoblasts، وخلايا بلازما plasma cells (الشكل ١٠ - ٢٨). وبالرغم من أن بعض هذه الخلايا ليست نموذجية في مظهرها وتوحي بالليمفوما، فإن التغير الشكلي للخلايا الليمفاوية وتحول الخلايا غير النموذجية إلى خلايا ليمفاوية حميدة، يدل على أن العقيدة حميدة. ومع أن هذه العقيدات تحتوي على خلايا شبيهة بخلايا هيرتل وعلى خلايا التهاب المزمن (الشكل ١٠ - ٢٩)، فإنها أحياناً تتكون من نوع واحد في غالبيتها. ويوضع التشخيص الخلوي المورفولوجي في مثل هذه الحالات بعد أخذ النتائج السريرية والمخبرية بعين الاعتبار^{٢٥، ٢٤}.

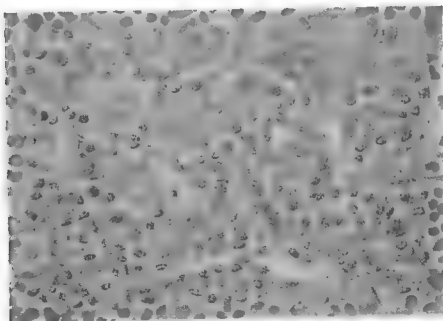
إن النسيج المرضي في التهاب الدرقية المزمن متباين ويشمل التهاب هاشيموتو الدرقي مع ارتشاح ليمفاوي عقيدي متميز، وارتشاحاً ليمفاوياً منتشرأ في التهاب الدرقية الليمفاوي المزمن، وارتشاحاً ليمفاوياً مرقعاً وغير متخصص يشمل العقيدة الدرقيّة الكبرى في الدرقية المتعددة العقيدات.

والاعتبارات الخبيثة الكبرى في التشخيص التفريقي هي: السرطان الحليمي ذو الارتشاح الليمفاوي الواسع والتغيرات الخلوية التي تشبه خلايا هيرتل (سرطان الخلية الورمية الحليمي oncocytic papillary)، والليمفوما. ومن بين الليمفومات يصعب كثيراً تمييز الليمفوما ذي الخلية الليمفاوية المتمايزة جداً والليمفوما المختلط، من أشكال التهاب



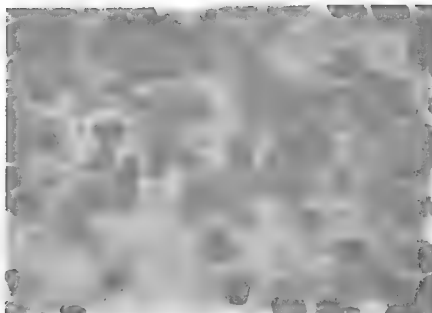
الشكل ١٠ - ٢٦

التهاب درقي مزمن، خلايا شبيهة بخلايا ميرتل. تضخم نووي متباين، ونويات بارزة، وسيتو بلازم حبيبي كثيف الأضلاع ووفير، كل هذه تشكل مزايلا خلية ميرتل التي تصاحب رد فعل الخلايا الجريبية الى التهاب الدرقي المزمن. كما يوجد بضع خلايا جريبية مركزية الى الأعلى والأسفل. (صبغة رايت).



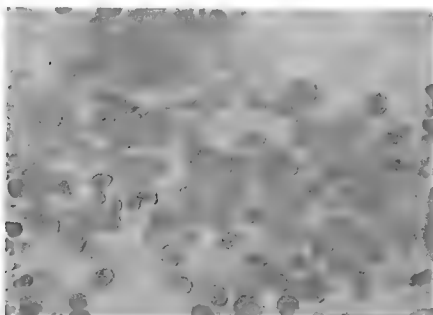
الشكل ١٠ - ٢٧

التهاب درقي مزمن، خلايا انفعالية وخلايا شبيهة بخلايا ميرتل المختلطة موجودة الى الأعلى، وخلايا ليفاوية موجودة الى الأسفل، ويولزي هذا المقطع الرشافة في الشكل ١٠-٢٨. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٢٨

التهاب درقي مزمن، تجمعات ليمفاوية. توجد خلايا ليمفاوية عديدة صغيرة ومتوسطة وكبيرة. وبعضها له مظهر الخلايا الجريبية الوسطية. لاحظ الأجزاء السيتوبلازمية الصغيرة وقليلة الانصباع «كتل سيتوبلازمية acytoplasmic blobs» التي ترافق التركيبات الليمفاوية المنتظمة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٢٩

التهاب درقي مزمن، مناطق خلايا شبيهة بخلايا هيرتل وخلايا ليمفاوية مختلطة. خلايا هيرتل النموذجية موجودة إلى الأعلى ومجموعة من الخلايا الليمفاوية للتباينة موجودة إلى الأسفل. (صبغة رايت).

الدرقية غير النموذجية، ليس بخزعة الابرة الدقيقة حسب وأتما بالتشخيص النسيجي المرضي أيضاً. ومع ذلك لا تشكل الليمفومات ذات الخلية الكبيرة أية مشكلة تشخيصية بالطريقتين، بسبب الشذوذ الخلوي الكبير والمتناسق^{٢٤، ٢٥}. والخبرة ضرورية للتشخيص الموثوق لهذه الحالات، سواء كان ذلك بالشرائح الخلوية أو النسيجية المرضية.

العقيدة الدرقية الحميدة - النوع المتكيس

BENIGN THYROID NODULE-CYSTIC TYPE

تظهر كمية كبيرة من السائل في المحقن، بعد رشف الابرة من النوع المتكيس من الكتل الدرقية، و يؤدي ذلك الى انكماش الكتلة. و يشبه هذا السائل المتكيس في مظهره العياني والمجهري السائل من النوع المتكيس للعقيدة الدرقية الحميدة، وهو غني بالخلايا البلعمية macrophages، مع امكانية وجود المادة الغروانية والعنصر الخلوي. ويجب أخذ السرطان المتكيس بعين الاعتبار كلما واجهنا مثل هذه الأكياس^{٥٦}. ويمكن الحد من احتمال التشخيص السلبي الخاطيء للكتلة بتفريغ محتويات الكيس كلها، وجسها بحثاً عن كتلة متبقية. وإذا كان السائل الكيسي شديد اللزوجة، يجب استعمال ابرة ذات قياس كبير، مثلاً قياس ١٨ أو ١٦ لاتمام التفريغ. وتستوجب أية كتلة متبقية مجسوسة إعادة خزعة رشف الابرة الدقيقة، لأن انصراف النزف الموجود سابقاً أو المحدث بالخزعة، وانصراف الوذمة من حول الكتلة خلال هذه الفترة يؤدي الى زيادة حساسية الجس^{١٨}.

وبالرغم من أن القدرة على استثناء السرطان الخليمي المستتر في جدار الكيس، ليست ممكنة بشكل قاطع، فان بإمكاننا أن نكون واثقين بصورة معقولة من أن المرض حميد اذا كان السائل حميداً، وأظهرت الرشافة من الجدار المتهاوي غط العقيدة الدرقية الحميدة. ويجب في هذه الأحوال سبر مخاطر الجراحة بالنسبة الى احتمال التشخيص السلبي الخاطيء. وترجح الظواهر السريرية مثل الرجعات المتكررة، والنزف أو قطر الكيس اذا زاد عن ٣ سم، اجراء الجراحة^{٢٣}.

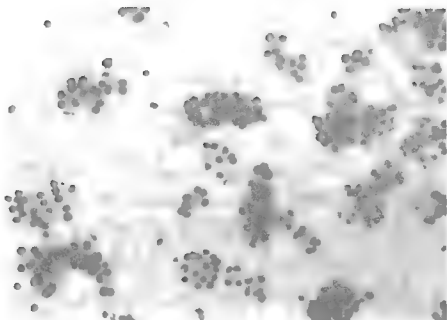
ان أكثر حالة مرضية نسيجية مسؤولة عن النوع المتكيس للعقيدة الدرقية الحميدة هي الدرقية المتعددة العقيدات ذات المساحة المتنكسة الكبيرة. ومن الممكن العثور على أكياس حقيقية لها جدار من النسيج الظهاري أحياناً. ومن الأكياس الشائعة كيس القناة

الدرقية اللسانية في خط الوسط . وحسب خبرتنا ، لا تحتوي هذه الأكياس على المادة الغروانية و يكون لديها خلفية التهاية غنية ، تتألف بشكل رئيسي من الخلايا البيضاء العدلات مفصصة النوى polymorphonuclear neutrophils والخلايا البلعية macrophages . ولقد وجدنا في بعض الأحيان خلايا مهدبة وحرشفية ciliated and squamous من النوع المتحول metaplastic . ويكاد لا يشاهد هذان النوعان من الخلايا في رشافات عقيدة أو غدوم درقي حميد مطلقاً . و يوجد للأكياس الجانبية في الرقبة ، التي كثيراً ما يعتقد أن لها أصلاً خيشومياً ، مظهر مشابه . ولا تكون الخلايا المهدبة بالضرورة علامة إما على كيس درقي لساني أو كيس خيشومي فقط ، لأن وجودها يمكن أن يكون نتيجة اختراق الرغامى غير المتعمد من قبل ابرة الرشف . و يؤدي هذا الاختراق الى نقصان الفراغ في المحقن الذي يسببه دخول الهواء وسعال المريض ^{١٣} .

الورم الجريبي (الورم الجريبي الصغري)

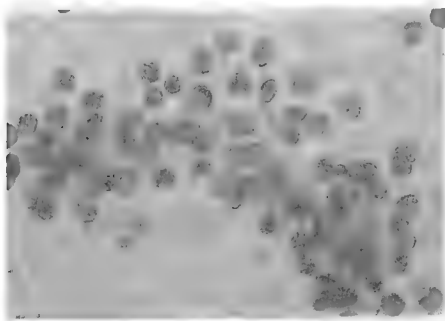
Follicular adenoma (microfollicular adenoma)

ان الورم الجريبي الصغري التربيقي trabecular (و يسمى الورم الجريبي للسهولة) هو أكثر تشخيص شائع برشف الابرة الدقيقة الدرقية الذي يحتمل أن ينتهي بالاستئصال الجراحي . وعموماً تكون الرشافات من هذه الآفات كثيرة الخلايا وتبدي أنواعاً معينة من الشكل الهندسي الجريبي ، الذي ثبت أنه مرتبط بالظواهر المورفولوجية الخبيثة ، وهي الغزو الوعائي والمحفطي . ومفتاح مشاهدات رشف الابرة الدقيقة هو الجريبات الصغرية العديدة ، التي تتفق بشكل موثوق مع وجود جريبات صغرية في العقيدة الدرقية ملحوظة بالنسيج المرضي . وتبدو الجريبات الصغرية بوضوح كمسطحات خلوية من طبقة واحدة ، ونواها مرتبة على شكل زهيرات rosettes صغيرة داخل السيترولازم الذي تتخلله ، أو تبدو كمجموعات من الجريبات الصغرية العديدة التي تغطي بعضها بعضاً فتبدو متراصة بكثافة ، وذلك عندما توجد كأجزاء من النسيج السدوي الظهاري stromal epithelium (الاشكال ١٠ - ٣٠ الى ١٠ - ٣٥) . ومن ناحية ثانية ، يمكن أن يكون النمط الهندسي تربيقياً trabecular ، و يتألف من أحيال رفيعة ومتفرعة من النسيج الظهاري المصمت ، مع نوى متداخلة وأحياناً جريبات صغرية تنضجر الى التحديد (الشكل ١٠ - ٣٦) . وتعارض هذه الترتيبات بشكل حاد في معظم الحالات ، مع ما يشاهد في العقيدة الدرقية



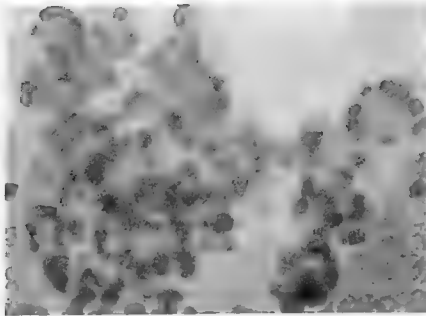
الشكل ١٠ - ٣٠

ورم جريبي صفري. تبين هنا درجة الخلوية المتوقعة في ورم جريبي نموذجي. لاحظ التجمعات الخلوية القليلة نسبياً والمقدمة بالمقارنة مع الصفائح العريضة والتركيبات الجريبية الكبيرة بأبعادها الثلاثة في العقيدة الدرقية الحميدة الموضحة في الشكل ١٠-١٩. (صبغة رايت).



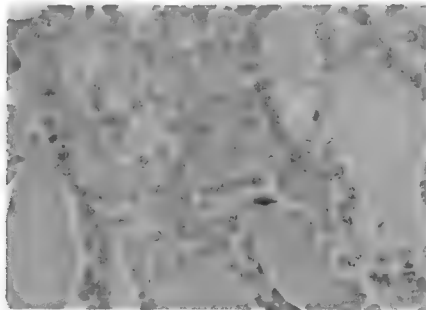
الشكل ١٠ - ٣١

ورم جريبي صفري. مظهران هندسيان رئيسيان من مظاهر الورم الجريبي الصفري هما التركيبات التربيقية trabecular والجريبية الصفرية. وكلاهما مبين في الشكل. يشير التركيب التربيقى الى ترتيب الخلايا على شكل أحبال طويلة، في حين أن الجريبات الصفرية هي تركيبات متظلة تشبه زهيرات صغيرة غير مكتملة الشكل، وتبرز هنا بوضوح في خلفية من المادة الغروائية اللينة. (صبغة رايت).



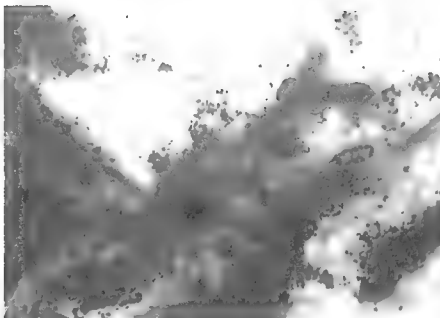
الشكل ١٠ - ٣٢

ورم جريبي صغري. تركيبات تشبه الزهيرات محددة جيدا، وهي ما يدعى بالجريبات الصفوية، قارنها بالمصفوف والأعمدة الهندسية للنظمة الخاصة بالعقيدة الدرقية الحميدة. زيادة الحجم النووي تشاهد بوضوح عندما يقارن بالكريات الحمراء المجاورة. (صبغة رايت).



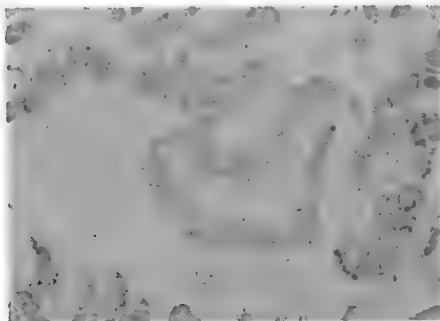
الشكل ١٠ - ٣٣

ورم جريبي صغري. هذا الورم الجريبي صغري في غلبته، ولكنه يبين بؤرات من التكوين الجريبي الكبير الذي يقدم مقارنة واضحة بالجريبات ذات القطر الصغير الضرورية لتشخيص الورم الجريبي الصغري بوشف الآبرة الدقيقة. لم تظهر المقاطع العدية غزوا محفظيا. (مقطع H and E).



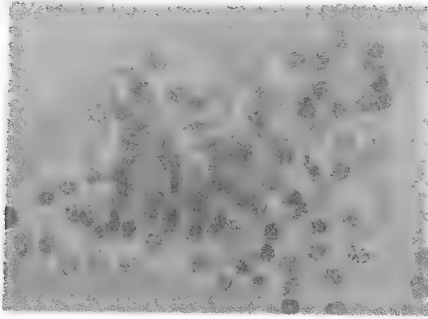
الشكل ١٠ - ٣٤

ورم جريبي صفري. تبين هذه القطعة السدوية الظهارية epithelial stromal التركيبات التريبية والجريبية الصفرية التي تغطي السدى ذا الخلوية القليلة والصبغة الباهتة. ويتناثر فوق هذه القطعة مجموعة من الخلايا الظهارية. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٣٥

ورم جريبي صفري. هذا المقطع هو من المادة النسيجية التي تم الحصول عليها فيما بعد من العقيدة المرشوفة في الشكل ١٠ - ٣٤. لاحظ الشكل الهندسي التريبقي والجريبي الصفري الذي يغطي أرضية سدوية قليلة الخلايا (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٣٦

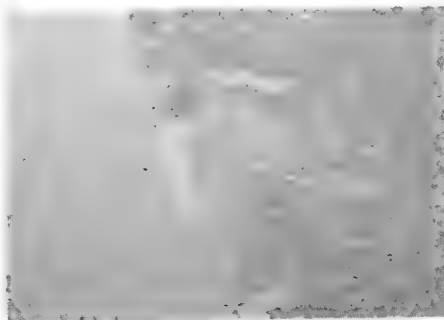
ورم جريبي صغري . يمثل التركيب التريبي المصمت نسبياً تفرعات جزئية وجريبات صغرية غير مكتملة التكوين . المادة الغروانية ليست موجودة داخل الجريبة . ويمكن مقارنة الحجم النووي بحجم الكريات الحمراء المجاورة . (صبغة رايت) .

الحميدة ، التي تبدي مسطحاتها الخلوية نطاً منتظماً من الصفوف والأعمدة ، والأجزاء الصغرية من النسيج ، والتي لديها جريبات كبيرة ضخمة ، مصونة بشكل واضح ، وذات أبعاد ثلاثة . وتفترق معظم الأورام الجريبية بشكل مميز ، إلى الخلفية الممتلئة بالمادة الغروانية والخلايا البلعمية التي توجد في العديد من العقيدات الدرقية الحميدة . وتكون المسطحات الجريبية المنظمة نادرة إذا وجدت ^{٥٦} .

وأكثر ورمن من الناحية النسيجية المرضية ، يرتبطان بتشخيص الورم الجربي برشف الابرة الدقيقة ، هما الغدوم الجربي الصغري benign microfollicular adenoma أو التريبي trabecular (المسمى الغدوم الجنيني المضي fetal-embryonal adenoma) والسرطان الجربي المتمايز جداً . وبسبب المظاهر النووية العادية السليمة للسرطان الجربي المتمايز جداً ، فإن تمييزه باثولوجياً من الغدوم adenoma ليس واضحاً تماماً دائماً ^{٢٩} . ويتضح السلوك البيولوجي الخبيث الكامن لهذه الأورام بخلاياها السليمة منظرأً ، من ألقابها التشخيصية السابقة ، مثل «الغدوم الخبيث adenoma malignum» و «الغدوم

الجريبي النقيلي *metastasizing follicular adenoma*، وعلى أية حال فقد لا يكون التمييز بين غطي الورم ذا أهمية سريرية، ولا يمكن التفريق بين الورمين الجريبيين الحميد والخبيث برشف الابرة الدقيقة.

وفي عام ١٩٣١ عمم وارن Warren^{٢٣} الظواهر المورفولوجية لغزو المحفظة والأوعية (الشكل ١٠ - ٣٧) على أنها واسم marker يميز السرطان الجريبي المتمايز جداً. وذا الدرجة المنخفضة بيولوجياً، من العقيدة الدرقية الحميدة. وقد تأكدت صحة هذه المعايير فيما بعد من قبل هازارد Hazard^{٢١}، ثم من قبل لانغ Lang^{٢٩} في الآونة الأخيرة. وبما أن رشف الابرة الدقيقة لا يقدم معلومات عن الغزو المحفطي أو الوعائي الدموي، فليس من المتوقع أن يكون رشف الابرة الدقيقة مفيداً في تمييز العقيدة الدرقية الحميدة من السرطان الجريبي المتمايز جداً. ومع ذلك وضع وارن^{٢٣} أساساً لهذا التمييز الفعلي بصورة غير مباشرة، ثم أكد هازارد^{٢١} بالأرقام. فلقد بين وارن وهازارد أن جميع الأورام التي يدل الغزو الوعائي الدموي على قدراتها الخبيثة، كانت فعلاً جريبية صغرية في الوقت نفسه أيضاً، وهو



الشكل ١٠ - ٣٧

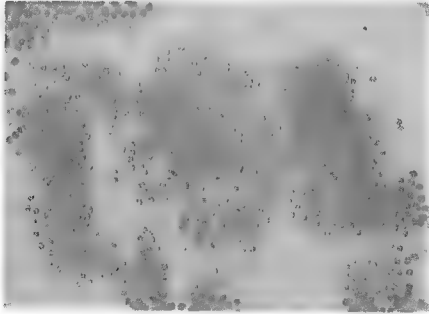
ورم جريبي صغري مع الغزو. لا تتناسب القدرة البيولوجية على تكوين النقائل *metastases* مع المظهر النووي الخلوي ولكنها تتناسب مع الغزو المحفطي أو الوعائي. وقد تكون دراسة العديد من المقاطع ضرورية للكشف عن ذلك (مقطع H and E).

مظهر يمكن اكتشافه بسهولة برشف الابرة الدقيقة. ولم يجد وارن أي غزو في الأورام الغروانية (وهي جريبية كبيرة برشف الابرة الدقيقة). وهكذا يدل تشخيص الأورام الجريبية برشف الابرة الدقيقة على الآتي :

١. إن الآفة ليست واحدة من أنماط العقيدة الدرقية الحميدة النموذجية المذكورة سابقاً.
٢. يجب بذل البحث المستفيض باثولوجياً عن غزو محفطي أو وعائي لتحديد ما إذا كان الورم سرطاناً جريبياً متميزاً جداً.

وقد أظهر لانغ^{٢٩} أن التشخيص الموثوق يحتاج الى حوالي ١٣ شريحة من المحفظة.

والتقييم النسيجي المرضي ليس معصوماً من الخطأ، ككل الاختبارات التشخيصية. فقد قمنا مؤخراً بفحص عينة رشف ابرة دقيقة من آفة انحلالية في العظم lytic bone lesion، فشبت أنها سرطان جريبى ثقيل. ثم تم فحص رقبة المريضة، فعثر على عقيدة درقية صغيرة في أسفل الفص. وأظهرت الرشافات من العقيدة نمطاً جريبياً صغيراً صرفاً (الشكل ١٠ - ٣٨) شبيهاً بعينة رشف الابرة الدقيقة من العظم. إلا أن



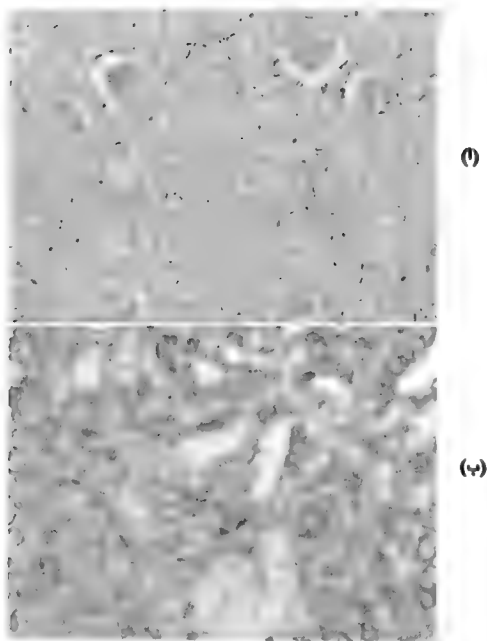
الشكل ١٠ - ٣٨

ورم جريبى صفري. تبين هذه الشريحة الشكل الهندسي التريفي والترتيب النووي المعقد مع تراص نووي كبير. وتتكون الجريبات الصفرية في أماكن انفصال النوى بعضها عن بعض. لاحظ غياب المادة الغروانية في الخلفية. (صبغة رايت).

الفحص النسيجي المرضي بعد استئصال العقيدة جراحياً فيما بعد، أظهر ما يبدو أنه ورم جريبي صغري حميد يشابه عينة رشف الابرة الدقيقة بدرجة كبيرة، وله محفظة سليمة تماماً؛ ولم يوجد أي دليل على غزو محفطي أو وعائي فيما يزيد على ٣٠ شريحة. فلولاً قدرات الورم النقيلية الواضحة، لكان تشخيص اختصاصي الأنسجة المرضية غدوماً حميداً. وفي كلتا الحالتين كان رشف الابرة الدقيقة ورماً جريبياً بشكل واضح. وتؤكد خبرتنا تقرير لوهاجن وزملائه^{٣٣} أن ٨٥٪ تقريباً من الآفات التي تشخص أوراماً جريبية برشف الابرة الدقيقة يثبت أن لها صورة نسيجية مرضية ضمنية مهمة، مثل غدوم جريبي صغري، أو سرطان جريبي متميز جداً مع غزو محفطي أو وعائي، أو سرطان حليمي من الشكل الجريبي التام. وإننا نعد تشخيص الغدوم الجريبي الصغري النسيجي المرضي مهماً لأن هذه الآفة توصف بأنها حميدة فقط إذا تذر اكتشاف الغزو، وهذه العلامة السلبية ليست معصومة من الخطأ بحد ذاتها، كما أوضحنا لتونا. وأظهر التقييم الأولي لثلاثين من تشخيصاتنا الحديثة برشف الابرة الدقيقة للأورام الجريبية، أنها اشتملت على سرطانين حليميين من الشكل الجريبي، وثلاثة سرطانات جريبية متميزة جداً. وهكذا ثبت أن ١٥٪ من الأورام الجريبية لها شكل غاز. وفي الفترة نفسها أظهرت حوالي ٣٠٠ رشفة درقية أنماطاً من العقيدات الدرقية الحميدة، مما جعل الجراحة غير ضرورية^{٣٣}. ولذلك فإن الاعتبار الأول في تشخيص الأورام الجريبية هو تمييزها من النمط الخلوي للعقيدة الدرقية الحميدة. والعلامات التفريقية لهذين النوعين موضحة في الجدول ١٠ - ٦ والشكل ١٠ - ٣٩.

وقد يصعب أيضاً تمييز الورم الجريبي من العقيدة الدرقية الحميدة ذات النمط الالتهابي المزمن؛ إذ نشاهد التغيرات الجريبية الصغرية في الشريجات النسيجية المرضية للتهاب الدرقية المزمن، في رشفات الابرة أيضاً، ولذلك يمكن أن تشابه الورم الجريبي. ومن حسن الحظ، يندر أن يوجد في داخل الأورام الجريبية الصغرية التي لها محفظة، ارتشاح منتشر نتيجة التهاب الدرقية المزمن، بالرغم من وجود ارتشاح التهابي كثيف في متن الدرقية حول العقيدة في أثناء أخذ الخزعة، فإن مجرد وجود عدد قليل من الليمفاويات ينفي أن تكون الجريبات الصغرية في رشف الابرة الدقيقة، مؤشراً فعلياً على وجود الأورام، بل يدل على تشخيص التهاب الدرقية المزمن^{٢٤،٢٣}.

وقد يكون من الصعب تمييز الشكل الجريبي للسرطان الحليمي من الأورام



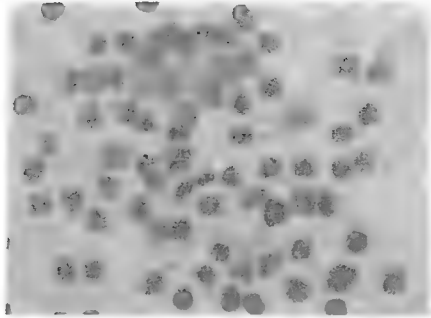
الشكل ١٠ - ٣٩

(أ) النوع الجريبي للسرطان الحليمي.
 (ب) نوى صافية نموذجية منوى أورفان أني Orphan Annie nuclei ، وهي توجي بقدرات السرطان الحليمي البيولوجية، برغم الشكل الهندسي الجريبي.

الجريبية، بالرغم من أن لمثل هذا الفصل أهمية عملية قليلة، لأنه من الناحية الخلوية يعد كلاهما آفة جراحية. ويميز عادة الشكل الجريبى للسرطان الحليمى من الناحية المرضية النسيجية كورم جريبى صفري مع تغيرات مثل الزجاج المصنفر داخل النوى (الشكل ١٠ - ٣٩ ب). ومع ذلك، يبدو أن هذه التغيرات نتيجة جزئية لخداع artifact يحدثه التثبيت بالفورمالين، وهي نادراً ما تشاهد في رشافات الابرة التي تبدي عادة ظواهر أخرى أولية أو ثانوية للسرطان الحليمى، يمكن التعرف عليها^{١٢،٧}. وفي الأوقات النادرة عندما تكون هذه الظواهر غائبة تماماً، فإن رشف الابرة الدقيقة يكون في الحالتين ورماً جريبياً، ويوصى عادة بمعالجته جراحياً بالطبع. ويجب أن يعزز وجود النمط الجريبى الصفري ذي المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة intranuclear cytoplasmic inclusions، احتمال وجود الشكل الجريبى للسرطان الحليمى (الشكل ١٠ - ٤٠) (راجع النقاش في قسم السرطان الحليمى).

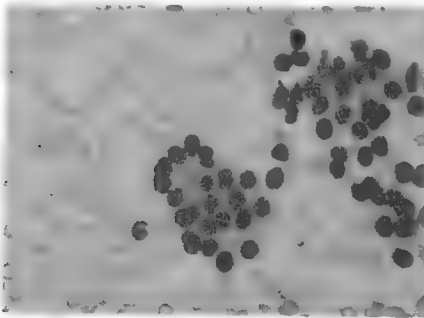
ويمكن أن يظهر الورم الدرقي parathyroid neoplasm كعقيدة درقية في حالات نادرة. ويكون بالامكان قراءة الرشافات من هذه العقيدات خطأ على أنها أورام جريبية، بسبب النمط الجريبى الصفري الكبير (الشكل ١٠ - ٤١)، أو ربما شكل جريبى للسرطان الحليمى إذا وجدت المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة (الشكل ١٠ - ٤٢). إلا أن وجود الدهن في الأرضية (الشكلان ١٠ - ٤٢ و ١٠ - ٤٣). ومشاهدة حبيبات سيتوبلازمية دقيقة، ووجود ارتفاع في الكلس في الوقت المناسب تمنع هذا الخطأ. وبسبب ندرة جس الأورام الدرقيّة نسبياً، والاتطباع العياني الذي يحاكي صورة الورم الجريبى بشدة، قمنا مرة بتشخيص ورم درقي على أنه ورم جريبى درقي، بالرغم من أن التاريخ السريرى أشار الى أن لدى المريض فرطاً دريقياً مع فرط كلس دموي وتحص كلوي.

وأخيراً هناك أورام الخلية الورمية oncocytic neoplasms أو ورم خلية هيرتل التي تبدو أنها شكل من الأورام الجريبية، ولها نواة كبيرة الحجم ونويات واضحة وسيتوبلازم وفير (الشكل ١٠ - ٤٤)، وكل هذه الظواهر المورفولوجية توازي العلامات النسيجية المرضية (الشكل ١٠ - ٤٥). وعلى العكس من التغيرات الخلوية الورمية والشبيهة بخلايا هيرتل في التهاب الدرقية المزمن، فإن لدى أورام الخلية الورمية الحقيقية، مع ذلك، تماسكاً قليلاً بين الخلايا، وهذه ظاهرة تفرقية كبرى. ولأن التمييز الجريبى الصفري - الجريبى



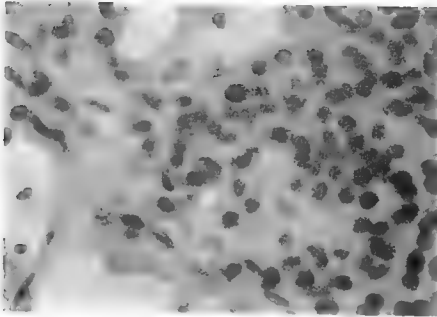
الشكل ١٠ - ٤٠

النوع الجريبي للسرطان الحليمي. عند الفحص الأولي، يبدو أن التركيبات التريبية والجريبية الصغرية تشير إلى ورم جريبي صفري. ولكن الفحص الدقيق يبين محتوى سيتوبلازمياً داخل النواة جيد التكوين في منتصف الثلث العلوي من الصورة. وهذا السبب يلفت الانتباه إلى نوع جريبي للسرطان الحليمي. (صبغة رايت).



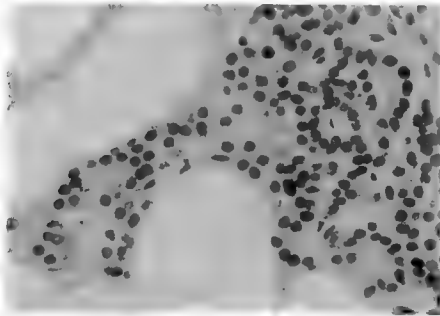
الشكل ١٠ - ٤١

عدم تريبي perathyroid adenoma. الترتيب النووي غير المنتظم مع التراص النووي، إضافة إلى التركيب الجريبي الصفري في الوسط، هي أنماط أكثر توافقاً مع الأورام الدرقية الجريبية الصغرية. (صبغة رايت).



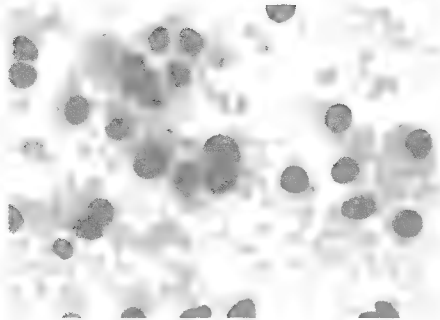
الشكل ١٠ - ٤٢

غذوم دريقي. التركيبات الجريبية الصفرية ذات التكوين الضعيف والمحتويات السيتوبلازمية داخل الخوأة يمكن أن توحى بنوع جريبي لسرطان حليمي (انظر الشكل ١٠-٤٦). لاحظ الفجوات الدهنية في الخلفية، والحبيبية المعككة في سيتوبلازم الخلايا الى يمين الصورة. هذه المظاهر للحيرة، إضافة إلى المعلومات المخبرية، تمنح وضع التشخيص الخاطئ.. (صبغة بابا نيقولا).



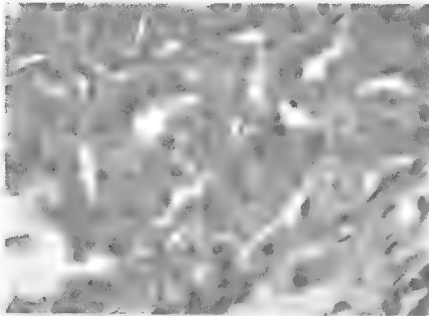
الشكل ١٠ - ٤٣

غذوم دريقي. هذا الغذوم الدريقي، النموذجي تقريباً، مصور من منطقة تبين بقية من سدئ دهني fatty strom للمقارنة مع الشكل ١٠-٤٢. هذا السدئ الدهني لا يوجد عادة داخل الورم الجريبي الصفري ذي الخشاء الدريقي. لاحظ الحبيبية السيتوبلازمية الى يمين الصورة، والحبيبية السيتوبلازمية الأقل الى يسارها، وهي تمثل الشكلين ١٠-٤٢ و ١٠-٤١ على التوالي (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٤٤

ورم خلية هيرتل. لاحظ المادة الغروائية المشخنة في الوسط، وانعدام تلاصق الخلايا، وهما مظهران يدلان على الورم أكثر مما يدلان على التغيرات الورمية في التهاب الدرقية المزمن. (صبغة رايت) .



الشكل ١٠ - ٤٥

ورم خلية هيرتل. لاحظ المظاهر النووية والخلاوية المتشابهة من العينة المستأصلة جراحياً. وقد فشلت عدة مقاطع في بيان أي غزو محظي أو وعائي. (مقطع H and E).

الكبيري الذي يوحي بالقدرة على الغزو الوعائي، لا ينطبق على أورام الخلية الورمية، فأننا نعد هذا التشخيص برشف الابرة الدقيقة مدعاة الى الاستئصال الجراحي والى التشخيص النهائي عموماً.

وبإيجاز يحتاج تشخيص الورم الجريبي، كجميع تشخيصات رشف الابرة الدقيقة، الى النظرة السريرية الحكيمة وابداء الرأي الحريص للمريض. ولأن الورم الجريبي الصغري يمتلك القدرة على الغزو المحفظي والوعائي، يوصى عادة بالاستئصال الجراحي. ومع ذلك، فإن فرصة الورم لأن يكون سرطاناً متميزاً وغازياً تتراوح بين ١٠% و ٢٠%. وهي خطورة ليست مرعبة أو بسيطة^{٣٣}. ويجب الاعتماد على عوامل الخطورة الأخرى في تشخيص الخبيثة، مثل قوام العقيدة وحجمها، أو اذا كانت منفردة «ساختة» أو «باردة» على التفريسة النظائرية، أو تستجيب الى المعالجة التي تكبت الموجهة الدرقية TSH.

السرطان الحليمي Papillary carcinoma

بالرغم من سهولة تشخيص السرطان الحليمي النسبية بمعايير رشف الابرة الدقيقة المتوافرة، فإن احتمال التشخيصات السلبية والايجابية الخاطئة أكيدة اذا لم يتم الفهم الواضح لمعايير رشف الابرة الدقيقة واختلافها عما يستخدم في التشخيصات النسيجية المرضية^{٢٦،٣٢،٥٦}. وتشمل معايير رشف الابرة الدقيقة لتشخيص السرطان الحليمي معايير أولية تسهم بقوة كبيرة في التشخيص، ومعايير ثانوية ترتبط بالسرطان بدرجة قليلة، ولكنها تدعو الى اعادة قراءة الشريحات بعناية بحثاً عن مناطق تشخيصية أوضح. والمعايير الأولية لتشخيص السرطان الحليمي ملخصة في الجدول ١٠-٧.

ان المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة cytoplasmic inclusions intranuclear، التي تميز هذه الأورام، هي عبارة عن اغتلافات مميزة من السيتوبلازم داخل الكتلة النووية، ويفترض أنها تدخل خلال ثقب في الغشاء النووي (الشكلان ١٠-٤٦ و ١٠-٤٧). ويجب تمييزها عن عدد من المحتويات الكاذبة، مثل الفجوات vacules السيتوبلازمية التي تغطي النواة. والمحتوى السيتوبلازمي داخل النواة مستدير وحدوده واضحة، ويزيدها وضوحاً الكروماتين الموجود بمحاذاة محيطها الخارجي. وبما أن الفجوات لا تمتد على محيط النواة، فإن الكروماتين يشاهد خلف الفجوة. وأخيراً لا تساوي فجوة المحتويات داخل النواة ١٠% من المساحة السطحية الكلية للنواة، وهذا يساعد في

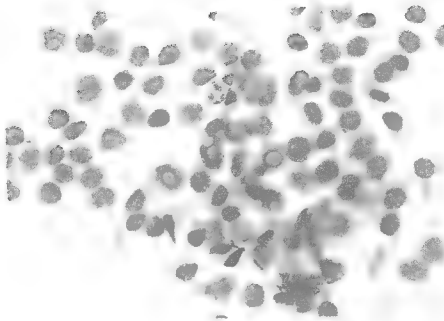
الجدول ١٠ - ٧

تشخيص السرطان الحليمي برشف الابرّة الدقيقة

تكرار حدوثها التقريبي في السرطان الحليمي		مظاهر أولية*
المجلات (%)	UCSF** (%)	
٨٥	٩٢	١- فجوات سيتوبلازمية داخل النواة مركز متناسق، و يصطبغ مثل السيتوبلازم المجاور، حدود واضحة مع زيادة الكروماتين خارجها، الكروماتين النووي يشاهد تحت الفجوة
٩٠	٨٩	٢- خلايا زيادة الحجم النووي حدود سيتوبلازمية واضحة تماماً زيادة الكثافة السيتوبلازمية تعدد الشكل النووي
٨٠	٩٢	٣- الفتوات الحليمية papillary fronds تشعبات arborization غطاء ظهاري epithelial covering سدى زجاجي hyalinized stroma حول الأوعية النموية المركزية.
* يجب اخذ السرطان الحليمي دائماً في الاعتبار قبل وضع التشخيص النهائي للورم الجريبي والعقيدة الدرقية الحميدة المتكسدة والخلوية، والتهاب الدرقية المزمن.		
** University of California, San Francisco		

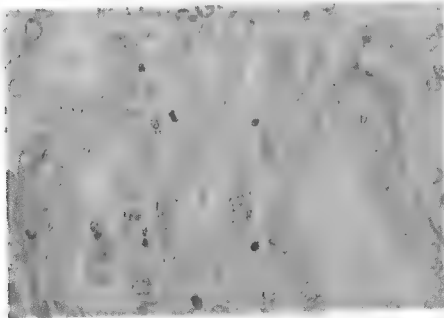
تميزها عن الفجوة غير الخاصة.

ولقد تم وصف المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة في أورام خلية هيرتل والأورام الجريبية في الكتابات القديمة ١٢، ٣٢، ٤٣، ٤٤. إلا أن معرفتنا المعاصرة لشكلي السرطان الحليمي شبيه خلية هيرتل (الخلية الورمية) والجريبي، ربما جعلت بعض هذه الدلالات القديمة التي تقول بأن المحتويات السيتوبلازمية ليست خاصة بالسرطان الحليمي غير صحيحة على الأقل. وحسب خبرتنا، كانت المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، وكما تم تعريفها بدقة، مرتبطة بالسرطان الحليمي في كل الحالات تقريباً. ومع ذلك فإننا



الشكل ١٠ - ٤٦

سرطان حليمي. يوجد في الوسط تقريباً أربعة محتويات سيتوبلازمية داخل النواة، نموذجية ومكتملة التكوين، تبدو كدوائر من المادة السيتوبلازمية داخل لب النواة يحوطها غشاء نووي واضح. (صبغة رايت).

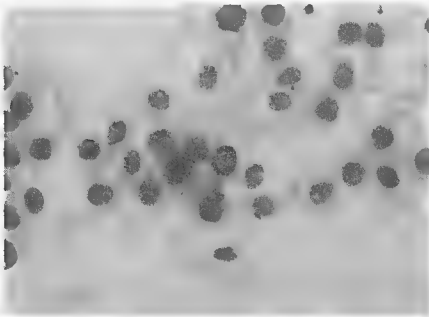


الشكل ١٠ - ٤٧

سرطان حليمي. هذا المقطع من منطقة جريبية في سرطان حليمي و يبين المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، الموضحة في خزعة رشف الابرة الدقيقة (الشكل ١٠-٤٦). لاحظ الخصائص الانصبغية للمحتويات التي تماثل خصائص السيتوبلازم المجاور. (مقطع H and E).

فحصنا مؤخراً رشفات من مريضين بدراقين متعددي العقيدات ، وقد تعرضا لتشعيع الرأس والرقبة في طفولتهما ؛ فأظهرت بعض النوى المرتشفة محتويات سيتوبلازمية داخل النواة مكتملة الشكل ، ولكنه لم توجد أية مظاهر أخرى للسرطان الحليمي برشف الابرّة الدقيقة ، ولم يكن هناك ورم في عينة الاستئصال الدرقي عند أي من المريضين . لذلك نستنتج أن التشعيع في أثناء الطفولة يسبب تكوين المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة مما يحّد من استعمالها كمعيار قاطع على وجود السرطان الحليمي ، ولكنها تبقى معياراً أولياً كبيراً . كما أننا لاحظنا في حالات نادرة أيضاً هذه المحتويات في الغدومات الجريبية الصغيرة وأورام الخلية الورمية *oncocytic tumours* .

ومن الظواهر الأولية الأخرى لرشف الابرّة الدقيقة من السرطان الحليمي ، الحدود الخلوية الواضحة جداً ، إضافة الى زيادة حجم النوى ، وزيادة نسبة النواة الى السيتوبلازم ، والكثافة السيتوبلازمية (الشكل ١٠ - ٤٨) ^{١٦٣} . وفي حالات نادرة تقرب كثافة



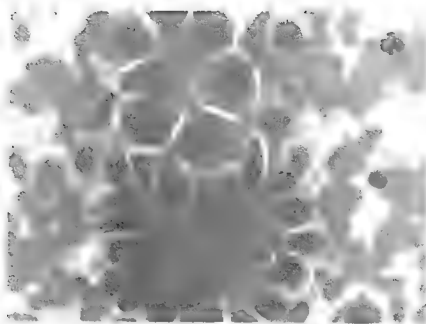
الشكل ١٠ - ٤٨

مشاهدات خلوية نموذجية ، وهي مفتاح تشخيص السرطان الحليمي ، وتشمل زيادة الحجم النووي بالمقارنة مع حجم الكريات الحمراء المجاورة ، والسيتوبلازم القليل نسبياً ، والحدود السيتوبلازمية الواضحة ، وللمحتويات السيتوبلازمية داخل النواة . (صبغة رايت) .

السيستوبلازم من كثافة الخلايا المتوسطة mesothelial والخلايا العنقية المتحولة metaplastic cervical cells (الشكل ١٠ - ٤٩). وغالباً ما توجد مثل هذه الخلايا على قمة النتوءات الحليمية (الشكل ١٠ - ٥٠)، أو تعوم منفردة في الفراغات الكيسية بمحاذاة النتوءات (الشكل ١٠ - ٥١). ومن الممكن أن تبدي حالات فردية من أورام خلية هيرتل والأورام الجريمية وأورام درقية حميدة معينة، بعض هذه الظواهر، إلا أنها عندما تكون مكتملة التطور وتحدث بمعظم الخلايا في التجمع نفسه، فإنها تشير بقوة إلى السرطان الحليمي.

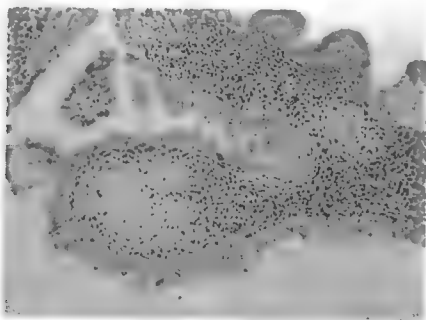
وآخر معيار أولي للسرطان الحليمي هو النتوءات الحليمية، التي تعرف بتكونها المتشعب والعقد، والتي لها لب وعائي دموي تحيط به منطقة صافية من النسيج الضام الزجاجي hyaline connective tissue، ومغطى بطبقة واحدة أو أكثر من النسيج الظهاري (الأشكال ١٠ - ٥٢ إلى ١٠ - ٥٤). إن هذا التكوين الحليمي في الدرقية ليس بالضرورة ناشئاً عن السرطان الحليمي، بل يمكن أن ينشأ من نتوءات حميدة متنسجة ومتشعبة في الفراغ الكيسي في الدرقية المتعددة العقيدات وفي التهاب الدرقية المزمن ومرض جريفز (الشكلان ١٠ - ٥٥ و ١٠ - ٥٦). وتكون النتوءات الحليمية نادرة وغير معقدة في الحالة الأولى، كما يبدو شكلها الهندسي غير منفصل عن التغيرات المتكيسة والمتكسة. وبالمقابل، فإن بإمكان النتوءات في التهاب الدرقية المزمن ومرض جريفز أن تكون متعددة ومعقدة تماماً. ويمكن تحاشي وضع التشخيص الإيجابي الخاطئ بكسب الخبرة، وملاحظة غياب معايير السرطان الحليمي الأولية والثانوية الأخرى. كما أن السدى المتصلب sclerotic stroma داخل النتوءات، الذي يختص كثيراً بالسرطان، لا يوجد في فرط النسيج هذا.

إن المعايير الثانوية لتشخيص السرطان الحليمي برشف الابرة الدقيقة ملخصة في الجدول ١٠ - ٨. إن البلورات المتكلسة النموذجية ذات الصفائح المتعددة الشكل (١٠ - ٥٧) التي تدعى الأجسام الرملية psammoma bodies شائعة في السرطان الحليمي (الشكل ١٠ - ٥٨). وتعتمد خصائصها الاصطباغية بشدة إما على استعمال صبغة بابانيقولا أو صبغة رايت، ويجب تمييزها عن البلورات غير الرملية (الشكل ١٠ - ٥٩). ولا تقتصر الأجسام الرملية على تشخيص السرطان الحليمي فحسب، لأنها يمكن أن تشاهد في



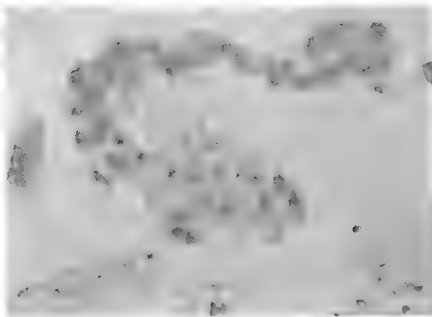
الشكل ١٠ - ٤٩

سرطان حليمي، خلايا متحولة metaplastic cells. يبين سيتوبلازم هذه الخلايا الكثافة والحبيبية الناعقة والحدود الخلوية الواضحة جيداً، وهي خصائص خلايا داخل العنق المتحولة endocervical metaplastic. وتمثل هذه التغيرات مظاهر ثانوية مهمة للسرطان الحليمي. وتبرز المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، اللينة في الوسط هذه الملاحظات. (صبغة وايت).



الشكل ١٠ - ٥٠

سرطان حليمي، نتوء حليمي papillary frond. بالرغم من أن بطانة القنوة الحليمي تبدو أحياناً مثل الصليحية (كما هو مبين في الزاوية العلوية اليمنى)، فإن هناك مناطق بطورية فيها خلايا منتسجة. وربما كانت مثل هذه المناطق منشأ للخلايا المتحولة الموصوفة سابقاً. (مقطع H and E).



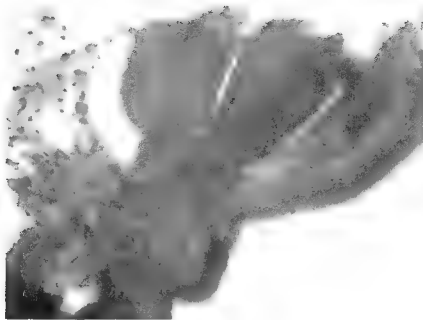
الشكل ١٠ - ٥١

سرطان حليمي، خلايا متحولة. توجد خلايا ذات سيتوبلازم مستدير وحدود خلوية واضحة بجوار جدار الكيس. هذا هو الشكل النسيجي الذي يعادل الخلايا المتحولة في رشف الابرة الدقيقة. (مقطع H and E).



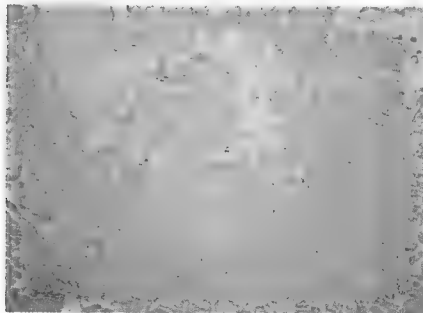
الشكل ١٠ - ٥٢

سرطان حليمي، تنوء حليمي. وهو تركيب متشعب له أبعاد ثلاثة ويظهر ككريات منتفخة تتصل في لب ليفي وعائي مركزي (صبغة رايت).



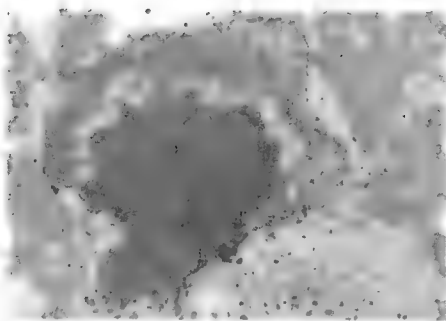
الشكل ١٠ - ٥٣

سرطان حليمي، نتوء حليمي. فروع من المظاهر المتشعبة للنتوءات تتضح إلى اليمين والوسط. كما يوجد وعاء دموي مركزي إلى اليسار. والنسيج الظهاري ذو الانصباغ الشديد يلقي الضوء على اللب اللينفي الوعائي ذي الانصباغ القليل. (صبغة بابا نيقولا).



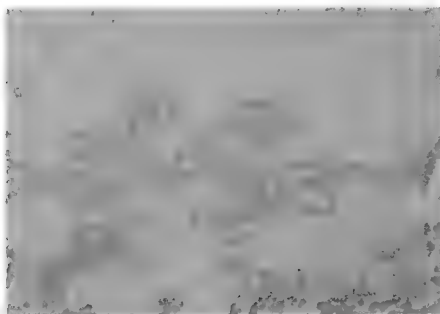
الشكل ١٠ - ٥٤

التركيبات المتشعبة المكونة للنتوء الحليمي (انظر الشكلين ٥٢-١٠ و ٥٣-١٠) موجودة في هذا المقطع النسيجي. لاحظ التصلب السدوي والشقوق الكوليسترولية المركزية (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٥٥

نقوة متنتسج حميد benign hyperplastic frond. بالرغم من أن هذا الجزء النسيجي ليس متشعباً تماماً، فإن مظهره تشبه مظاهر النقوة، حيث يوجد له غطاء ظهاري على السطح، ولب مركزي من النسيج الليفي الذي يحتوي أوعية دموية بارزة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٥٦

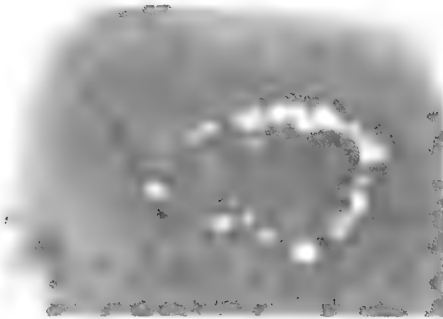
نقوة متنتسج حميد. توجد تقوّمات حلبيّة متنتسجة حميدة فوق الحلز الليفي المركزي وتحتّه في بركة من الماّة الغروانيّة الوفيرة، وهذا يشبه ما شوهد في الشكل ١٠-٥٥. (مقطع H and E).

الجدول ١٠ - ٨

تشخيص السرطان الحليمي برشف الابرّة الدقيقة

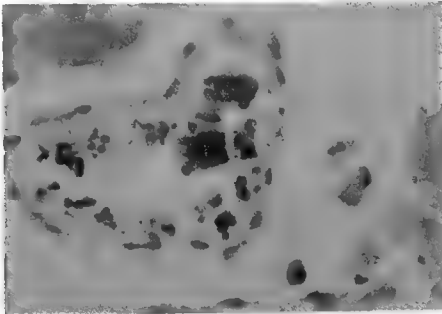
تكرار حدوثها في السرطان الحليمي	المجلات	UCSF*	مظاهر ثانوية برشف الابرّة الدقيقة
١٥	٣٦		١ - أجسام رملية Psammoma bodies لا تتصبغ بداية بطريقة رايت ولكن الصبغة تتجمع على حدود البلورات لونها أزرق أو ضارب إلى الحمرة بصبغة بابا نيقولا
ليست متوافرة	٦٤		٢ - فجوات سيتوبلازمية محجرة فجوات صغيرة ومتسقة حدود مميزة بين الفجوات تتجمع بالقرب من النواة
١٠	٥٠		٣ - خلايا عملاقة متعددة النوى وضخمة أكثر من ٥٠ نواة سيتوبلازم وفير متموج (يشبه السحاب في الريح الشديد)
٢٠	١٤		٤ - العلكة الغروانية «bubblegum» colloid متبدلة اللون ومثل الحبل بصبغة رايت
٦٨	٣٦		٥ - صفائح ورمية Tumour sheets طبقة واحدة من خلايا متسقة بشكل غير معقول تطابق نووي ماکر أخاند نووية خيطية أطراف منفردة للصفائح

* University of California, San Francisco



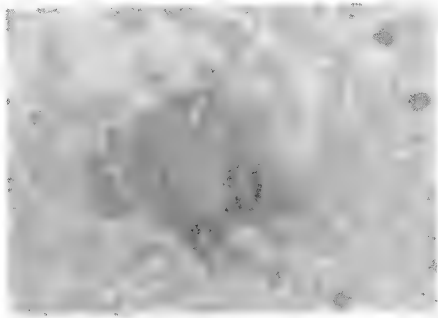
الشكل ١٠ - ٥٧

سرطان حليمي، أجسام رملية psammoma bodies. تبرز التركيبات البلورية للأجسام الرملية خارج مدى الرؤية الواضحة للخلايا في أرضية المينة. الكتل المتحجرة المتعددة الطبقات التي تكون الجسم الرملي تظهر في الوسط وإلى اليسار. وتتجمع الصبغة، بصورة خاصة، حول البلورات، فيزداد وضوح الدوائر حول البلورة المركزية. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٥٨

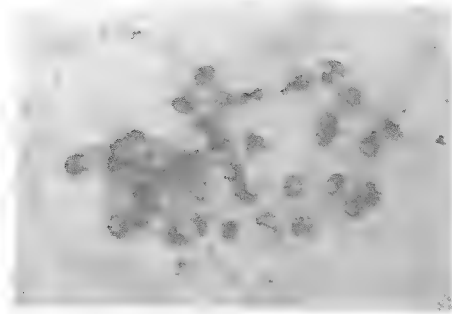
سرطان حليمي، نتوء يحتوي جسماً بلورياً. يظهر داخل اللب الليفي الوعائي المركزي لهذا النتوء الحليمي جسم متكلس متعدد الطبقات، الجسم الرملي. وباستعمال صبغة الهيماتوكسيلين، يصطبغ الأساس البلوري باللون الأحمر الضارب إلى الزرقاء (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٥٩

خلايا بلعمية مع بلورات ليست أجساماً رملية *macrophages with nonphagocytosed crystals*. بقايا بلورية غير متشكلة إلى اليمين ومادة بلورية مستطيلة، غالباً تكون أوكزلات الكالسيوم، تظهر داخل خلية بلعمية حميدة. (صبغة رايت).

تجويف الجريبات الحميدة والدرقيات المنتسجة وفي أورام خلية هيرتل ٤٠،٣٧،٢. ومن مظاهر السرطان الحليمي الأخرى، الفجوة السيتوبلازمية المحجزة *septate cytoplasmic vacuole* (الشكل ١٠-٦٠)، التي تصطبغ بسهولة بصبغة رايت في شرائح رشف الابرّة الدقيقة. ومن الغريب أن هذه الفجوات لا تشاهد في الشرائح النسيجية المرضية إلا فيما ندر، ولكنها تميز بسهولة إذا تم البحث عنها بصورة خاصة. وتتميز الفجوات المنفصلة عن الفجوات البلعمية *phagocytic vacuoles* والفجوات السيتوبلازمية المتكسدة غير الخاصة *nonspecific vacuoles* بحجمها المنتظم وحدوثها في تجمعات مثل عنقيد العنب وحدودها الواضحة جداً بين الفجوات المفردة ووجودها بمحاذاة الجدار النووي. والخلايا التي تحتوي على الفجوات المحجزة مستديرة ولها سيتوبلازم كثيف وتحدث في مجموعات، ويوجد عادة عدد قليل منها في الشريحة الواحدة. وغالباً يكون المظهر النسيجي المرادف لها، هو مجموعات الخلايا المستديرة التي لها

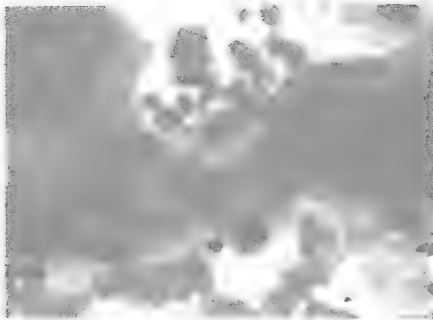


الشكل ١٠ - ٦٠

سرطان حليمي، فجوات محجرة *septate vacuoles*. فجوات صغيرة تبدو متسقة، ومنفصلة تماماً بعضها عن بعض بحواجز محددة جيداً، وتشكل مظهراً ثانوياً مهماً من مظاهر السرطان الحليمي. (صبغة رايت).

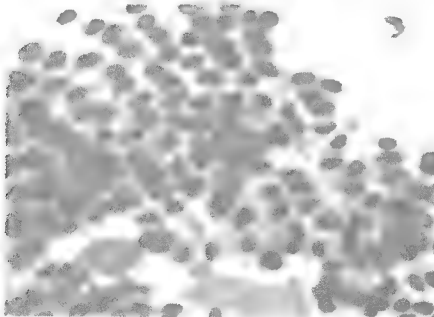
سيتوبلازم زهري أحمر، والتي تبدو أنها انفصلت من قمم التتوءات الحليمية إلى داخل الفراغ الكبسي كما تم وصفه سابقاً (الشكلان ١٠-٥٠ و ١٠-٥١).

وبالرغم من امكانية وجود الخلايا العملاقة في مختلف العقيدات الدرقية الحميدة، فإن وجود خلايا عملاقة ضخمة جداً، تحتوي على ٥٠ نواة أو أكثر وعلى سيتوبلازم وفير و متموج مثل الغيوم (الشكل ١٠ - ٦١)، مظهر ثانوي آخر للسرطان الحليمي. وتوجد أيضاً مادة غروانية على شكل حبل أو قضيب، وصفها لوهاجن وسورينجن Lowhagen and Sorengen^{٣٢}، وتصطبغ باللون الزهري الأحمر بكثافة تلفت النظر إذا استعملت صبغة رايت. وتشبه هذه المادة الغروانية العلكة الفقاعية التي تم شدها يدوياً. وأخيراً، إن أول ما يدل على أن العقيدة الخلوية الدرقية التي تبدو حميدة، هي في الحقيقة سرطان حليمي متمايز جداً، هو وجود صفائح من النوى الرقيقة والمنظمة، التي تبدي تغيرات طفيفة، أبرزها الجدار المتقروليس الأملس، وأن النوى تتطابق قليلاً بدل أن تشكل صفوفاً أو أعمدة وأن النواة الوحيدة لها أليكة نووية مخططة وباهتة ولكنها واضحة (الشكل ١٠ - ٦٢) وتشبه أورام المبايض الحبيبية *ovarian granulosa tumours*.



الشكل ١٠ - ٦١

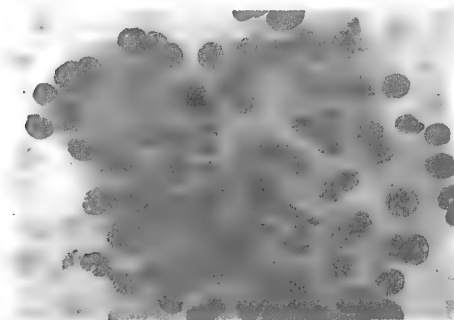
سرطان لبني، خلايا مخلوطة عملاقة متعددة النوى sycytial multinucleated giant-cells بالرغم من أن الخلية العملاقة النمزونية ليست خاصة تماماً، فإن الخلايا المخلوطة العملاقة متعددة النوى الكبيرة والتي تشبه السحاب، كما تبدو هنا، تشكل مظهراً ثانوياً للسرطان الحليمي. ويمكن أن ترى هذه الخلايا داخل التركيب الجريبي للسرطان الحليمي (انظر الشكل ١٠ - ٤٧). (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٦٢

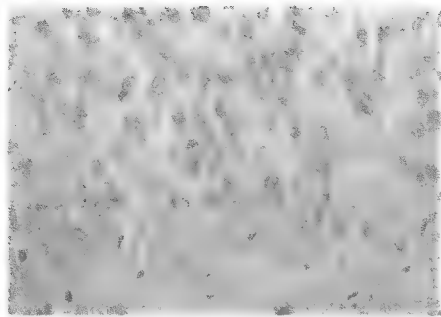
سرطان حليمي، مجموعات مثل الصفائح. يبدو للوهلة الأولى، في الوسط المظهر الهندسي المنسق من الصفوف والأعمدة الخاص بعقيدة درقية حميدة. إلا أن هناك تراكباً نووياً في الوسط واليسار. وبفحص هذه النوى فحصاً دقيقاً، يرى فيها أحادي نووية خيطية رقيقة. هذا الترتيب الخاص الذي يشبه الصحيفة هو مظهر ثانوي للسرطان الحليمي المتميز جيداً. (صبغة رايت).

ويجب أن يكون واضحاً أن هذه المعايير المعقدة لرشف الابرّة الدقيقة من السرطان الحليمي، كجميع أنواع أورام الدرقية الأخرى، تحتاج بالفعل إلى قراءة من قبل المتمرسين لأنه لا يمكن تحويل المعايير النسيجية المرضية التقليدية إلى معايير خلوية بشكل موثوق دائماً. إن الفهم الواضح للمعايير الأولية والثانوية لتشخيص رشف الابرّة الدقيقة من السرطان الحليمي يساعد اختصاصي الأمراض الخلوية على تمييز كلا شكلي السرطان الحليمي، ذي الخلية الورمية (خلية هيرتل) (الشكلان ١٠ - ٦٣ و ١٠ - ٦٤) والجريبي (١٠ - ٤٠). ومن الممكن أن يخفي التمايز الواضح الخلوي الورمي oncocytic والجريبي الموجود في رشافات هذه الأورام، مظاهر السرطان الحليمي الأكثر ندرة وخداعاً، إلا إذا تم البحث عنها بصورة خاصة في المادة ذات النوع الممتاز، التي يتم الحصول عليها من موقع واحد أو موقعين من الورم.



الشكل ١٠ - ٦٣

سرطان حليمي، نوع الخلية الورمية oncocytic. المظهر الجريبي الصغري العام، إضافة إلى المحتويات السيتوبلازمية داخل النواة، قد تشير إلى نوع جريبي من السرطان الحليمي. ولكن السيتوبلازم الوفير والحبيبي يوحى. عند الفحص الدقيق، يعنصر من تمايز الخلية الورمية داخل السرطان الحليمي. (صبغة رايت).

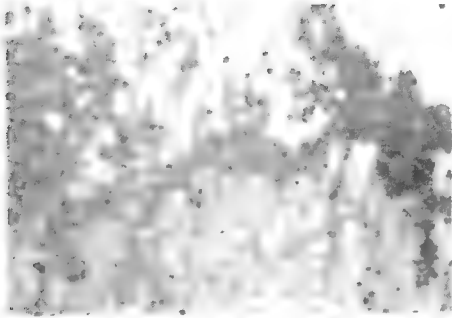


الشكل ١٠ - ٦٤

سرطان حليمي، نوع الخلية الورمية oncocytic. بالرغم من أن هذا الورم هو نموذج للسرطان الحليمي، فإن هناك زيادة عامة في حجم السيتوبلازم إضافة إلى الانصبغ الحبيبي الكثيف. كما توجد أيضاً محتويات سيتوبلازمية داخل النواة تبين بوضوح مظاهر السيتوبلازم. (مقطع H and E).

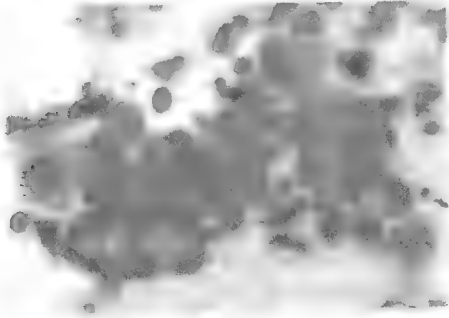
السرطان قليل التمايز Poorly differentiated carcinoma

إن رشافات السرطانات قليلة التمايز متباينة في شكلها المندسي والخلوي. فهي تفتقر إلى المظهر النووي الرقيق الموجود في السرطان الجريبي التمايز جداً والأورام الجريبية، وتفتقر أيضاً إلى الكشم التام total anaplasia في السرطانات اللامتمايزين ذوي الخلية الكبيرة والخلية الصغيرة (الشكل ١٠ - ٦٥). ويشمل الدليل على التمايز الجريبي وجود بوثرات من الجربسات الغروانية، المتباينة الأشكال يمكن التعرف إليها في خلفية العينة (الشكل ١٠ - ٦٦)، وهي تتكون من خلايا أكبر بكثير ذات اختلافات نووية أكثر من تلك الموجودة في النمط الجريبي الصغري الذي تم ذكره سابقاً (الشكل ١٠ - ٦٧). وفي مناطق أخرى، تبدو التجمعات الكثيفة من الخلايا الشاذة بصورة واضحة، التي توجد حول الأوعية الدموية، شبيهة بالتنوعات التي تفتقر إلى الشكل. وأن المظاهر النووية الغريبة والخللفية الكثيرة النخر التي ترتبط بالسرطان الكشمي anaplastic ليست موجودة. وأكثر تشخيص تفريقي يجب أخذه بعين الاعتبار هو السرطان الثقيل في الدرقية نفسها أو في عقدة ليمفاوية تقع فوقها. وبما أن التقيلات الواضحة سريراً في الدرقية، تنزع نحو الحدوث في



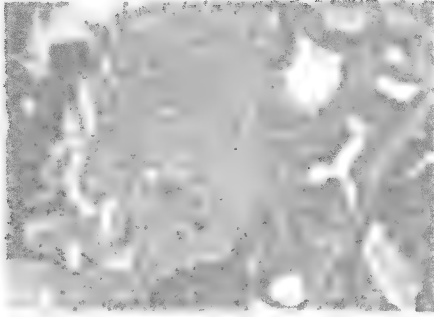
الشكل ١٠ - ٦٥

سرطان جريبي قليل التمايز. في هذا الورم القليل التمايز، توجد بقايا نخرية necrotic debris الى اليسار وخلايا قليلة التمايز الى اليمين. (صبغة بابا نيقولا).



الشكل ١٠ - ٦٦

سرطان جريبي قليل التمايز. إضافة الى البقايا النخرية، يبين السرطان الجريبي قليل التمايز المظاهر الخلوية والنوعية النموذجية ذات الدرجة المتقدمة، والتي تشمل تغير النسبة النووية الخلوية، وقلّة الصفة. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٦٧

سرطان جريبي قليل التمايز. مقطع نسيجي يبين ورماً بداخله نخر مركزي. (مقطع H and E).

مرحلة متقدمة فقط من المرض الثقيل، فإن إعادة النظر في التاريخ المرضي، وفحص المريض جسدياً، والاطلاع على سجله الطبي، تمكننا من معرفة السرطان على أنه نقيلي، ويأتي عادة من ورم أولي في الكلية أو الثدي أو الرئة.

ولقد قمنا بتشخيص أربعة سرطانات قليلة التمايز فقط، من بين ما يزيد على ١٥٠٠ خزعة رشف ابرة دقيقة من الدرقية. وكانت هذه الأورام مختلفة جداً عن الأورام الجريبية العادية والسرطانات الحليمية والسرطانات الكشمية بحيث لم يكن تشخيصها صعباً. وقد تم تشخيصها سرطانات جريبية قليلة التمايز بالفحص النسيجي المرضي. وقد توفي مريض واحد خلال السنة الأولى من التشخيص، وعاش آخرون أكثر من عام واحد إلى الآن، وشخص المريض الرابع في الفترة الأخيرة فقط.

السرطان اللبي Medullary carcinoma

تشمل معايير تشخيص السرطان اللبي الآتي :

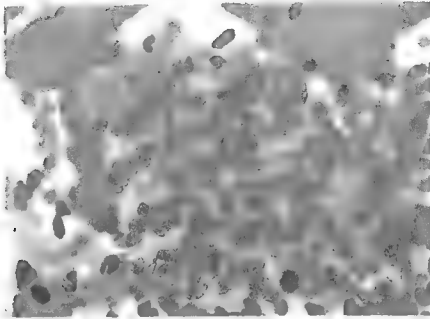
١. نوعي الخليتين المغزلية والظهارانية epithelioid.
٢. خلية عملاقة كبيرة لها ٢ - ٥ نوى كبيرة ونويات غنية بالكروماتين.

٣. محتويات سيتوبلازمية داخل النواة intranuclear cytoplasmic inclusions
٤. حبيبات متعددة دقيقة وحراء باستعمال صبغة رايت Wright (ليست موجودة باستعمال صبغة بابانيقولا).
٥. سدى نشوانيأ amyloid stroma أزرق بصبغة رايت و«تفاحياً أحمر» بصبغة بابانيقولا، أو «تفاحياً أخضر» عند استقطاب الشريجات المثبتة بالكحول والمصبوغة بكونغو أحمر.

وتتألف الرشافات من هذه الأورام بصورة نموذجية من مزيج من الخلايا المغزلية (الشكل ١٠ - ٦٨)، فيها سيتوبلازم ذو قطبين وخلايا ظهارانية epithelioid لها سيتوبلازم مستدير أملس. ويمكن التعرف الى هذه الخلايا في الشرائح النسيجية المرضية لهذه الأورام. وتحتفظ معظم الخلايا بتماسكها الداخلي، وتشكل تجمعات قليلة الترابط، رغم وجود خلايا متناثرة بشكل كبير (الشكل ١٠ - ٦٩). وتبرز الخلية العملاقة في السرطان اللبي بحجم ملفت للانتباه بالمقارنة مع الخلايا المغزلية والظهارانية (الشكل ١٠ - ٧٠). وبالرغم من أن نمط الكروماتين باستعمال صبغة رايت ليس خاصاً نسبياً، فإن أجزاء الكروماتين الممتلئة باستعمال صبغة بابانيقولا تماثل الكروماتين الذي يشبه السرطانوي carcinoid like، الذي يمكن التعرف اليه في الشرائح النسيجية الروتينيه للسرطان اللبي (١٠ - ٧١). وكثيراً ما توجد المحتويات السيتوبلازمية داخل النوى في الخلايا العملاقة أو في الخلايا الظهارانية. وأخيراً تنضج الحبيبات السيتوبلازمية الحمرء والدقيقة والمتعددة باستعمال صبغة رايت، وغالباً تتجمع بمحاذاة النواة (الشكل ١٠ - ٧٢).

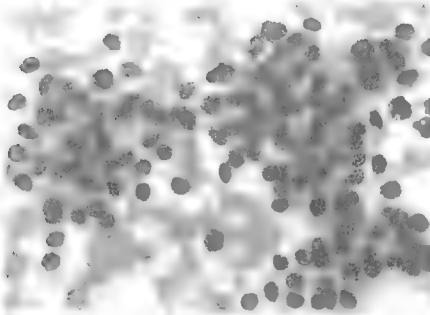
وبالرغم من أن هذه الحبيبات الحمرء التي تشاهد في رشافة الدرقية، تشاهد غالباً في السرطان اللبي، فقد شوهدت أيضاً في الغدومات الجريبيه والسرطانات الجريبيه وفي السرطانات الكشمية ذات الخلية الكبيرة. ومعرفة الوصف النسيجي المرضي الحديث لشكلي السرطان اللبي الجريبي والكشمي، فإن بعض هذه الاستثناءات المزعومة هي في الحقيقة أشكال من السرطان اللبي. وعلى أية حال فإننا عملياً نعد الورم الخلوي الذي يمتلك هذه الحبيبات المميزة، سرطاناً لبياً حتى يثبت العكس بالدراسات الكيميائية الحيوية والاستئصال الجراحي^{٤٨، ٣٣، ٣١}.

وبالرغم من أن السدى stroma الغني بالمادة النشوانية amyloid هو أحد المعايير



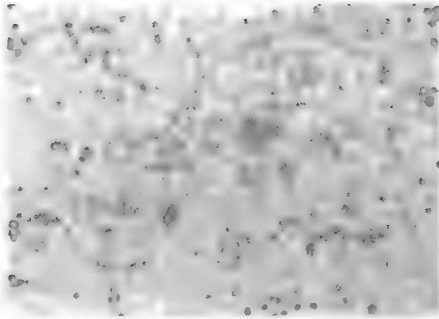
الشكل ١٠ - ٦٨

سرطان لبني، نوع الخلية المغزلية، النوى مستطيلة بعض الشيء ومتوجة قليلاً في مظهرها. السيتوبلازم مظلي syncytial ولا يظهر بوضوح. الحبيبية إلى الأعلى وإلى الجوانب تمثل صفائح platelets مكتظة ويجب ألا تخلط بالحبيبات السيتوبلازمية الحمراء المهمة جداً في تشخيص السرطان اللبني (انظر الشكل ١٠-٧٢). (صفة رايت).



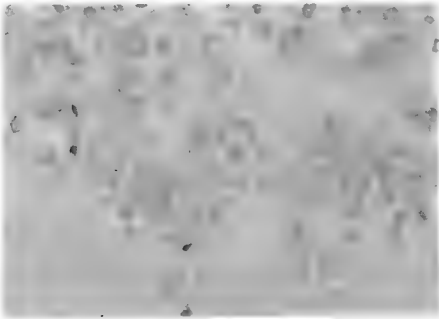
الشكل ١٠ - ٦٩

سرطان لبني. من الممكن أن يوحي المظهر التريبي والجريبي الصفري لهذه المجموعة الخلوية بنوع جريبي لسرطان حليمي. إلا أن غياب المظاهر الأخرى للسرطان الحليمي، ووجود التغيرات البارزة في الحجم النووي إلى الأعلى واليسار، إضافة إلى مظاهر أخرى في أماكن مختلفة من المسحة (انظر الشكلين ١٠-٧٠ و ١٠-٧٢)، توجب أخذ السرطان اللبني في الاعتبار عند التشخيص. (صفة رايت).



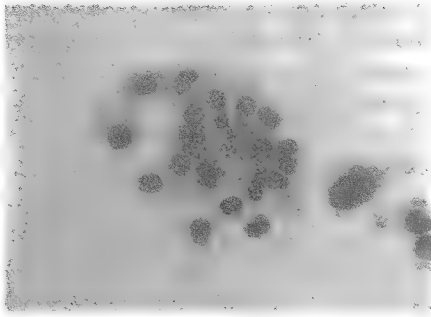
الشكل ١٠ - ٧٠

سرطان لبني خلايا عملاقة. تبرز الخلايا العملاقة بسيتوبلازمها الحبيبي الوفير، بالمقارنة مع خلفية خلوية لها سيتوبلازم قليل. هذا التباين مهم في تشخيص السرطان اللبني. (صبغة رايت).



الشكل ١٠ - ٧١

سرطان لبني. مظاهر نموذجية للسرطان اللبني وتشمل خلايا لها كروماتين متمسق المنظر وحبيبات كبيرة، وتشبه السرطانوي carcinoid في مناطق أخرى من الجسم. لا تشاهد الحبيبية الحمراء التي تشاهد في صبغة رايت، في مقاطع H and E. إن السدى القليل التموج وللصوغ بشدة، في أسفل الصورة، هو السدى النشواني amyloid xroma. (مقطع H and E).



الشكل ١٠ - ٧٢

سرطان لبني، خلايا ظهارانية epithelioid بداخلها حبيبات. هذه الخلايا الظهارانية لديها كمية متوسطة من السيټوبلازم، وحبيبات واضحة وصغيرة ومتسقة تتصبغ باللون الأحمر. تنحو هذه الحبيبات الى التجمع بمحاذاة النواة. (صبغة رايت).

الأساسية للسرطان اللبني، فإن اختصاصي علم الأمراض الجراحية surgical pathologist يستطيع التعرف الى الأورام الدرقية المفتقرة الى المادة النشوانية، اعتماداً على الخلايا المغزلية الظهارانية epithelioid، والخلايا العملاقة والكروماتين الممتلئ «السرطانوي carcinoid» كما هو واضح في السرطان الحليمي. ومع ذلك، يساعد اكتشاف السدويات النشوانية amyloid stromata في التشخيص. وباستعمال صبغة بابا نيقولا، يكون لدى هذه الأجزاء من النسيج الضام مظهر متشمع، يصطبغ بشكل غير متجانس. ويمكن إعادة الصبغ بكونغو أحمر ليتم الاستقطاب باللون «التفاحي الأخضر» الخاص بالسدى النشواني. ومن ناحية ثانية، يصطبغ السدى باللون الأزرق الغامق بصبغة رايت. وأظهرت الدراسات في مختبرنا ودراسات الأستاذ لوهاجن في متوكهولم، ان الاستقطاب المباشر لهذا السدى ينتج اللون «التفاحي الأحمر» الخاص، بالمقارنة مع المظهر الأزرق الضارب الى السواد للسدى غير النشواني^٤.

ويمكن للطبيب الذي ليست له دراية بالسرطان اللبني، أن يخطئ في تشخيصه برشف

الابرة الدقيقة على أنه ورم جريبي صغري، بسبب كثرة الخلايا وتجمعاتها الكثيفة، أو على أنه سرطان قليل التمايز بسبب التباين الخلوي cellular pleomorphism والخلايا العملاقة الغريبة. ومن حسن الحظ، ان التشخيص في الحالتين سيتحقق بعد الاستئصال الجراحي بالفحص النسيجي المرضي في أغلب الأحوال. ومن الأخطار المحتملة، أن يكرر اختصاصي علم الأمراض الباثولوجية خطأه إذا فشل في تشخيص السرطان اللبي برشف الابرة الدقيقة. فالفشل في معرفة وجود السرطان اللبي سيؤخر عندئذ دراسة مستويات الكالسيتونين، والميتانفرينات البولية urinary metanephrines، وحامض المنديليك الفانيلاصي (VMA) vanillyl mandelic acid لاستبعاد ورم القواتم pheochromocytoma، وقد يؤدي ذلك الى معالجة جراحية دون المستوى المطلوب أو متأخرة.

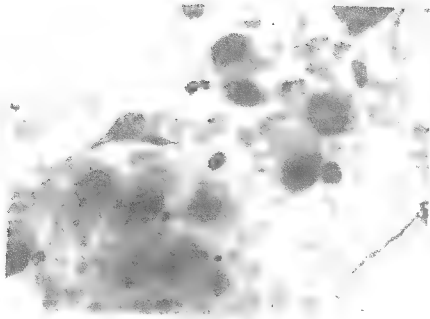
السرطان الكشمي ذو الخلية الكبيرة Large cell anaplastic carcinoma

ان رشف الابرة الدقيقة مناسب جداً لتشخيص السرطانات الكشمية ذات الخلية الكبيرة والسريع الانتشار سريراً. وبالرغم من أن الخباثة واضحة في هذه الأورام عند الفحص السريري، فمن الممكن أن يخفي التهاب والنخر النفي الواسع خلايا الورم في الرشافات، وبذلك تجهض محاولة التشخيص برشف الابرة الدقيقة. ومع ذلك يسهل الكشف عن خلايا الورم عادة بسبب مظاهرها النووية الكشمية^{٥٦}، التي تشبه سرطان الرئة ذا الخلية الكشمية الكبيرة. ويغلب وجود النويات التي تشبه الأجسام الضمنية inclusion bodies، وغط الكروماتين المفلوق والسييتوبلازم الوفير في الأرضية النخرة (الشكل ١٠ - ٧٣).

ومن الضروري توجيه ابرة الخزع لانتقاء العينة من محيط الورم وليس من المركز فقط، بسبب النزف والنخر والالتهاب الواسع. واذا شكنا مريض مسن من ورم كبير (< ٤ سم)، سريع النمو ويسبب عسر البلع أو الاختناق، يجب على اختصاصي الأمراض الخلوية ألا يشخص الورم على أنه سائل كيسي حميد دون خلايا خبيثة، كما يجب على المعالج السريري ألا يقبل بذلك.

الأورام الكشمية ذات الخلية الصغيرة Small cell anaplastic tumours

ان هذه الأورام نادرة وتشبه الخباثات الأخرى ذات الخلية الصغيرة من كلتا



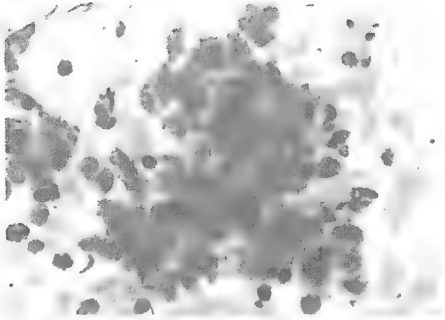
الشكل ١٠ - ٧٣

سرطان كشمي كبير الخلية large cell anaplastic carcinoma. في الخلفية المخففة بالدم، تشاهد خلايا سرطانية كبيرة جداً وغريبة وتظهر في صفائح صغيرة كخلايا منفردة. وكثيراً ما يحجب النخر والتخفيف بالدم التشخيص. (صبغة رايت).

الناحيتين الخلوية والنسجية المرضية. وخلايا هذا الورم لها نوى غنية جداً بالكروماتين، قطرهما ضعف قطر الخلايا الحمراء المحاذية. وإن الكروماتين خشن، والنويات غير واضحة والسييتوبلازم قليل جداً أو معدوم (الشكلان ١٠ - ٧٤ و ١٠ - ٧٥). وتضغط النوى بعضها بعضاً بشدة، وبذلك تشاهد بسهولة، كأسلاك طويلة من المادة النووية، تغطي الأرضية النخرة. وكثيراً ما تبدي هذه الأورام تماسكاً خلوياً ضعيفاً. وإن نمط رشف الابرّة الدقيقة هذا ليس خاصاً بهذه الأورام، إذ يشمل أيضاً احتمال وجود نقيلات رئوية من السرطان الكشمي ذي الخلية الصغيرة، أو ليمفوما قليل التمايز أو غزناً ذا خلية مستديرة round cell sarcoma.

ملخص SUMMARY

لقد ثبت أن رشف الابرّة الدقيقة ذو جدوى اقتصادية وطريقة فعالة علاجياً في تشخيص الأورام الدرقية. وأنه يعجل بالمعالجة الجراحية إذا دعت الحاجة الى ذلك،

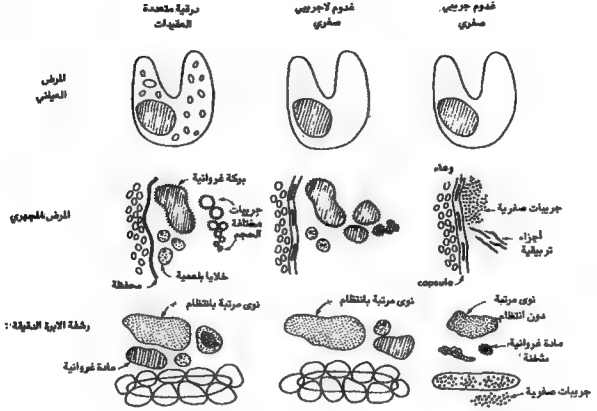


الشكل ١٠ - ٧٤

سرطان كشمي صغير الخلية small cell anaplastic carcinoma . نوى صغيرة وحولها سيتوبلازم لا يكاد يرى، يظهر تعفنناً شديداً . هناك أجزاء من بقايا متنخرة في الخلفية . توازي هذه المشاهدات سرطان الخلية الصغيرة في أماكن أخرى في الجسم ، مثل الرئة . (صبغة رايت) .

و يستبعد الجراحة الدرقية إذا انخفضت نسبة الحباثة عند المرضى . والتشخيصات الايجابية الخاطئة الخبيثة ليست كثيرة (حوالي ٥٪) . وللحصول على أحسن النتائج من رشف الابرّة الدقيقة، يجب أن يتشاور المعالج السريري مع اختصاصي الأمراض الخلوية، وأن يدركا مخاطر وفوائد رشف الابرّة الدقيقة، ومن الواضح أن ذلك يتحقق بوجود اختصاصي أمراض خلوية متمرس .

FNA and the Clinically Uninodular Thyroid



الشكل ١٠ - ٧٥

رشف الابرة الدقيقة في العقيدة الدرقية المنفردة بالفحص السريري. رسم يمثل عقيدة درقية حميدة مقابل سرطان جريبي.

المراجع

REFERENCES

1. Abele, J.S., et al.: Fine needle aspiration of palpable breast masses: a program for staged implementation, Arch. Surg. 118:850, 1983.
2. Abele, J.S., et al.: Smearing techniques for the concentration of particles from FNA biopsies, Diagn. Cytopathol., 1984. (In press.)
3. Batsakis, J.G.: Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations, ed. 2, Baltimore, 1979, Williams & Wilkins, p. 235.
4. Batsakis, J.G., Nishiyama, R.H., and Rich, C.R.: Microlithiasis (calcospherites) and carcinoma of the thyroid gland, Arch. Pathol. 60:493, 1960.
5. Berg, J.W., and Robbins, G.F.: A late look at the safety of aspiration biopsy, Cancer 15:826, 1962.
6. Bergquist, T.H., et al.: Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion, Mayo Clin. Proc. 55:475, 1980.
7. Bonfiglio, T.A.: Cytopathologic determination of transthoracic fine-needle biopsies, New York, 1983, Masson Publishing USA, Inc., p. 16.
8. Boon, M.E., Lowhagen, T., and Willems, J.S.: Pleomorphic studies on fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid, Acta Cytol. (Baltimore) 34:143, 1980.
9. Chen, K.T.K., and Rosai, J.: Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases, Am. J. Surg. Pathol. 1:122, 1977.

8. Christ, M.L., and Haja, J.: Intracellular cytoplasmic inclusions (invaginations) in thyroid aspirations: frequency and specificity. *Acta Cytol. (Baltimore)* 23:327, 1979.
9. Chu, E., et al.: Study of cells in fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. *Acta Cytol. (Baltimore)* 23:309, 1979.
10. Crile, G., and Hawk, W.A.: Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gynecol. Obstet.* 136:241, 1973.
11. Crookford, P.M., and Bain, G.O.: Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Can. Med. Assoc. J.* 110:1029, 1974.
12. Dickerson, G.R., Vickery, A.L., and Smith, S.B.: Papillary carcinoma of the thyroid oxyphil cell type: "clear cell" variant. *Am. J. Surg. Pathol.* 4:501, 1980.
13. Engzell, U., and Zajicek, J.: Aspiration biopsy of tumors of the neck. I. Aspiration biopsy and cytologic findings in 100 cases of congenital cysts. *Acta Cytol. (Baltimore)* 14:51, 1970.
14. Engzell, U., et al.: Aspiration biopsy of metastatic carcinoma in lymph nodes of the neck: a review of 1101 consecutive cases. *Acta Otolaryngol.* 78:138, 1971.
15. Engzell, U., et al.: Investigation of tumor spread in connection with aspiration biopsy. *Acta Radiol.* 16:38, 1971.
16. Evans, W.K., et al.: Fatal necrotizing pancreatitis following fine-needle aspiration biopsy of the pancreas. *Radiology* 141:61, 1981.
17. Frable, M.A., and Frable, W.J.: Thin needle aspiration biopsy of the thyroid gland. *Laryngoscope* 90:1619, 1980.
18. Goellner, J.R., and Johnston, D.A.: Cytology of cystic papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol. (Baltimore)* 26:797(Abs.), 1982.
19. Greenspan, F.S.: Thyroid nodules and thyroid cancer. *West. J. Med.* 121:359, 1974.
20. Hamburger, J.I., Miller, J.M., and Kini, S.R.: Clinical-pathological evaluation of thyroid nodules: handbook and atlas, 2nd ed. Southfield, Mich., 1979, Northland Thyroid Publishing Co.
21. Hazzard, J.B., and Kenyon, R.: Atypical adenoma of the thyroid. *Arch. Pathol.* 56:554, 1954.
22. Kaminsky, D.B.: Aspiration biopsy for the community hospital. New York, 1981, Masson Publishing USA Inc.
23. Karlan, M.S., and White, I.L.: Needle biopsy of the thyroid: misguided reassurance. *Contemp. Surg.* 22:63, 1983.
24. Kini, S.R., Miller, J.M., and Hamburger, J.I.: Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol. (Baltimore)* 23:647, 1981.
25. Kini, S.R., Miller, J.M., and Hamburger, J.I.: Problems in the cytologic diagnoses of the "cold" thyroid nodule in patients with lymphocytic thyroiditis. *Acta Cytol. (Baltimore)* 25:506, 1981.
26. Kini, S.R., et al.: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine-needle aspiration. *Acta Cytol. (Baltimore)* 24:511, 1980.
27. Klinck, G.H., and Winslip, T.: Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer* 12:556, 1959.
28. Koss, L.G.: Editorial: thin needle aspiration biopsy. *Acta Cytol. (Baltimore)* 24:1, 1980.
29. Lang, W., et al.: The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinomas in the thyroid gland. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)* 385:125, 1980.
30. Linsk, J.A., and Fraumeni, S.: Clinical aspiration cytology. Philadelphia, 1983, J.B. Lippincott Co.
31. Ljunberg, O.: Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates. *Acta Cytol. (Baltimore)* 16:253, 1972.
32. Lowhagen, T., and Sorengen, E.: Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear: a review of 60 cases. *Acta Cytol. (Baltimore)* 18:192, 1974.
33. Lowhagen, T., Willems, J.S., and Lundell, G.: Aspiration biopsy cytology in diagnosis of thyroid cancer. *World J. Surg.* 5:61, 1981.
34. Lowhagen, T., et al.: Aspiration biopsy cytology (ABC) in nodules of the thyroid gland suspected to be malignant. *Surg. Clin. North Am.* 59:3, 1979.
35. Lundquist, A.: Fine needle aspiration biopsy of the liver: applications in clinical diagnosis and investigation. *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 520:1, 1971.
36. Martin, H.E., and Ellis, F.B.: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.* 89:149, 1930.
37. McLoughlin, M.J., et al.: Fine needle aspiration of malignant lesions in and around the pancreas. *Cancer* 4:2413, 1978.
38. Meissner, W.A., and Warren, S.: Tumors of the thyroid gland. In Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 4, Washington, D.C., 1969, Armed Forces Institute of Pathology.
39. Miller, T.R., Abele, J.S., and Greenspan, F.S.: Fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *West. J. Med.* 134:198, 1981.
40. Patchefsky, A.S., and Hoch, W.S.: Psammoma bodies in diffuse toxic goiter. *Am. J. Clin. Pathol.* 57:551, 1972.
41. Rossi, J.: Ackerman's surgical pathology. St. Louis, 1981, The C.V. Mosby Co., p. 330.
42. Schurrer, L.B., and Widstrom, A.: Fine needle aspiration of the thyroid gland: a cytological comparison in cases of goiter. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 87:224, 1978.
43. Sobel, H.J., Schwarz, R., and Marquet, E.: Nonviral nuclear inclusions. I. Cytoplasmic invaginations. *Arch. Pathol.* 87:179, 1980.
44. Soderstrom, N., and Björklund, A.: Intracellular cytoplasmic inclusions in some types of thyroid cancer. *Acta Cytol. (Baltimore)* 17:191, 1973.
45. Soderstrom, N., and Nilsson, C.: Cytologic diagnosis of thyrotoxicosis. *Acta Med. Scand.* 205:263, 1979.

46. Stauric, G.D., et al.: Early diagnosis and detection of clinically non-suspected thyroid neoplasia by the cytologic method: a critical review of 1536 aspiration biopsies, *Cancer* 45:540, 1980.
47. Stewart, F.W.: The diagnosis of tumors by aspiration, *Am. J. Pathol.* 9:801, 1933.
48. Tszaki, K., Tawaka, L., and Kotoh, K: Cytologic appearances of pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma occurring within a family, *Acta Cytol.* (Baltimore) 23:321, 1978.
49. Vander, J.B., Gaston, F.A., and Dawber, T.R.: Significance of solitary nontoxic thyroid nodules: final report of 15-year study, *Ann. Intern. Med.* 69:527, 1968.
50. Van Herle, A.J., et al.: The thyroid nodule, *Ann. Intern. Med.* 86:221, 1962.
51. von Schreebn, T., et al.: Renal adenocarcinoma: is there a risk of spreading tumor cells in diagnostic puncture? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1:270, 1967.
52. Wang, C., Vickery, A., and Maloog, F.: Needle biopsy of the thyroid, *Surg. Gynecol. Obstet.* 143:365, 1976.
53. Warren, S.: The significance of invasion of blood vessels in adenomas of the thyroid gland, *Arch. Pathol.* 11:255, 1931.
54. Webb, A.J.: Through a glass darkly (development of needle aspiration biopsy), *Bristol Med. Chir. J.* 89:59, 1973.
55. Wendell, R.G., and Evans, A.T.: Complications of punch biopsy of the prostate gland, *J. Urol.* 97:122, 1967.
56. Zajicek, J.: Aspiration biopsy cytology, I. Cytology of supradiaphragmatic organs, *Monogr. Clin. Cytol.* 4:1, 1974.
57. Zajicek, J.: Aspiration biopsy cytology, II. Cytology of infradiaphragmatic organs, *Monogr. Clin. Cytol.* 7:1979.
58. Zornotz, J., et al.: Fine needle aspiration biopsy of retroperitoneal lymph nodes and abdominal masses: an updated report, *Radiology* 125:87, 1977.



الفهرس

الفهرس

١

- ايضااض الدم Leukemia ، ١٧٥ ، ٢٥ ، ٢٥٢
أجسام رملية psammoama bodies ، ٨٨ ، ١٠٤
تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة ، ٤٣٢ ، ٤٣٧ ، ٤٣٨
اجهاض ، تلقائي Abortion, spontaneous ، ١٨٨ ، ٢٧٦
أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP ، ١٢ ، ٢١ ، ٢٣ ، ١١٥ ، ٢٣٧
أحادي يود التيروزين moniodotyrosine ، ١٤ ، ١٥ ، ١٦ ، ٢٠٦
اختبار تفريغ بيركلورات perchlorate ، ١٤ ، ٣٥ ، ٣٠
اختبار تنبيه الموجهة الدرقية TSH stimulation test ، ٤٣
اختبار حرمان الفوسفات phosphate deprivation test ، ٢٧٤
اختبار قبض ت ٣ الراتيني resin T3 uptake (RT3U) test ، ٣٧ ، ٣١

في تشخيص

- فرط الدرقية ، ١٥٥ ، ١٥٦ ، ١٦٢
قصور الدرقية ، ٢١٧
في تقييم مريض الدراق ، ٧٩ - ٦٠
اختبار كبت ت ٣ T3 suppression test ، ٤٣ ، ١٧٣
في تشخيص فرط الدرقية ، ١٦٢
اختبار كبت الدرقية thyroid suppression test ، ٤٣
اختبار كبت الهيدروكورتيزون suppression test ، ٢٦٧ ، hydrocortisone
اختبار محررة التيروتروبين TRH test ، ٤١ ، ١١٨ ، ١٦٢
في تشخيص فرط الدرقية ، ١٥٥ ، ١٥٦

في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٩
 في تقييم مريض الدراق، ٦٩، ٧١
 اختبارات مهام الدرقية، ٢٨
 في تشخيص
 سرطان الدرقية اللبي، ١٣٣
 فرط الدرقية، ١٥٥
 قصور الدرقية، ١٩٨، ٢١٧ — ٢٢٢، ٢٢٦.
 في تقييم مريض الدراق، ٦٨ — ٧٥
 العوامل التي تؤثر عليها، ٣٨
 أدرياميسين (دوكسوروبسين هيدروكلوريد)
 Adriamycin(doxorubicin)، ١٢١، ١٢٢، ١٣٧
 أدوية
 مسببة فرط كلس دموي، ٢٥١، ٢٥٧، ٢٥٨
 منسقة هورمونات الدرقية، ٢٥، ٢٦
 أدوية بدء التبيج في استئصال الدرقية، ٣٤٠.
 أدوية بيتا الأدرينالية B adrenergic drugs، ١٧٨
 أدوية مضادة الدرقية Antithyroid drugs، ٢٥، ٧٨، ١٦٧
 تسبب قصور الدرقية، ١٩٩، ٢٠٤
 طريقة عملها، ١٦٨ — ١٦٩
 مضاعفاتها، ١٦٩، ١٦٨، ١٧٢
 في المريضات الحوامل، ١٨٨
 في معالجة الفرط الدرقي، ١٦٧
 نسبة الهدأة بعدها remission rate after، ١٧٠ —

١٧١

أديسون، مرض، أنظر تحت مرض
 أدينواكانثوما، درقي Adinoacanthoma, thyroid، ١٠١
 أدينيلات ميكليز Adenylate cyclase، ١١٥

أرجو كالسيفيرول، انظر فيتامين د
إرتشاح ليمفاوي lymphoid infiltration، ١٨١، ١٨٣، ٣٩٧
إرتشاح ليمفاوي خلوي lymphocytic infiltration، ٢٠٠ —
٢٠٤

استئصال برزخ isthmusectomy، ١٠٦، ٣٥٢، ٣٥٣.
استئصال درقي، ٣٤٢
اختيار المريض، ٨٤
بنج، ٣٤٠
تخضير قبل العملية، ١٠٨، ١٧٨
جزئي، ١٠٦
حل، في أثناء، ١٨٨
دواعي الجراحة، ٧٩، ١٧٧
دون الكامل، ١٠٦، ١٧٧، ١٨١، ١٨٣، ١٨٧،
٢٠٣، ٢٠٤،

اختيار حجم الجزء الدرقي المتبقي، ١٩٤ — ٢٠١،

٢٢٥

طريقة اجرائه، ٣٤٢ — ٣٦٠
سبب قصور الدرقية، ١٩٩، ٢٠٣، ٢٠٤
شبه كامل، ١٠٦، ١٣٩
كامل، ١٠٦، ١٣٩، ١٨١، ٢١١
طريقة اجرائه، ٣٥٩
ضما د ضاغط يستعمل للجرح، ٢٩٩، ٣٠٠،
طريقة اجرائه، ٣٤٢ — ٣٦٠
مع تسليخ الرقبة، ٣٦٠ — ٣٦٤
مداه، ١٠٨
مضاعفاته، ١١٢، ١٩٩، ٢٠٣، ٢٠٤
معالجة بعد العملية، ١١٤

وضع المريض في أثناء العملية ، ٣٤١
استئصال درقي نصفي hemithyroidectomy ، انظر استئصال
الفص lobectomy استئصال درقي parathyroidectomy ،

٢٤٤ ، ٢٤٢ ، ٢٣٤

في أثناء الحمل ، ٢٨٣

اختيار المريض ، ٢٧٦

دواعي الجراحة indication ، ٢٨٣ ، ٣٣١

دون الكامل ، ٢٨٩ ، ٣٢٠ ، ٣٢٩ — ٣٣٣

تحضير قبل العملية ، ٢٤٨ ، ٣٣٠ — ٣٣١

ضما د ضاغط يستعمل للجرح ، ٢٩٩ ، ٣٠٠

طريقة اجرائه ، ٢٨٤ — ٢٨٩ ، ٣٣٢ — ٣٣٣

عناية بعد العملية ، ٢٩٩ — ٣٠٢ ، ٣٣٣ — ٣٣٤

لفرط الدرقيّة

بدون أعراض asymptomatic ، ٢٧١ — ٢٧٢

الأولي ، ٢٨٣ — ٢٨٩

الثانوي ، ٣٢٩ — ٣٣٣

كامل ، ٢٨٨ ، ٣٣١ — ٣٣٣

مضاعفاته ، ٣٠٠ — ٣٠٢ ، ٣٣٣ — ٣٣٤

للوليد neonate ، ٢٧٦

استئصال السعترية thymectomy ، ٢٨٨ ، ٢٨٩ ، ٣٣٣ ، ٣٦٧

استئصال غدة كظرية Adrenalectomy ، ١٤٩ ، ١٧٩ ، ٢٥٤

استئصال فص lobectomy ، ١٠٦ ، ١٨٤ ، ٢٨٩ ، ٣٤٥

جزئي ، ١٨٤ ، ٢٨٩

دون الكامل ، ١٨٧

كلي ، ١٨٧

استئصال كتلة lumpectomy ، ١٠٦ ، ١٠٤

أستروجين ، ٢٦ ، ٣٤ ، ١٥٦ ، ٢٣٨ ، ٢٥٢ ، ٢٥٨ ، ٢٦٨ ، ٣٢٨

اسهال، ١٤١، ٢١٦
 أشكال (خلايا، نشاط) انقسامية mitotic figures، ٢٩٧
 أصرم، انظر أورام صماء متعددة MEN
 أظافر بلامر Plummer's nails، ١٥٠
 اعتلال جاما وحيد النسيلة حيد monoclonal gammopathy
 benign، ٢٥٠
 اعتلال جريفز العيني Graves' ophthalmopathy، ٤٣،
 ١٦٥، ١٦٦، ١٦٧
 اعتلال دموي Blood dyscrasias، ١٦٨
 اعتلال عيني ophthalmopathy، ١٥٠، ١٥١
 في مريض جريفز، ١٦٥
 في مرض جريفز سوي الدرقية euthyroid، ١٦٥،
 ١٦٦، ١٦٧
 اعتلال قرني شريطي band keratopathy، ٢٣٩، ٢٥٥،
 ٢٦٧، ٢٦٨
 اعتلال معوي فاقد للبروتين protein losing nephritis، ٣٦،
 اغتراس كلية renal transplant، ٣٢٠، ٣٣٠
 افتراض مارين Marine's hypothesis، ٩٧
 افراز هرمون الدرقية، ١٣، ٢٠٥ — ٢٠٧
 أكتينومايسين Actinomycin D، ١٢١
 البيومين، ١٠، ١٦، ١٨، ٣٤، ٢٦١، ٢٦٥، ٢٧٤،
 التهاب بنكرياس، ١٣٧، ٢٣٤، ٢٣٩، ٢٤٥ — ٢٤٨، ٢٧٣،
 ٢٩٦، ٢٩٥
 التهاب درقي، ٣٠، ٣٢، ٣٧، ٦٩
 حاد، ٩٨، ١٤٨
 تحت الحاد، ٢٨، ٢٩، ٣٢، ٣٧، ٤٤، ٥٧، ٦٤،
 و ٩٧، ١٤٨، ١٥٧، ٢٠٠، ٢٠٨، ٢٢٠

تلقائي الشفاء، ٢٨، ٤٤، ١٤٨.

ريدل Riedels، ٩٧

صامت، انظر التهاب درقي ليمفاوي، التهاب درقي

تلقائي الشفاء غير مؤلم، ١٤٨

ليمفاوي، ٢٩، ٤٤

ليمفاوي مزمن، انظر هاشيموتو

مزمن، ٣٧، ٣٩

تشخيصه في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٦، ٤١١،

٤١٤، ٤١٥

مناعي ذاتي autoimmune، ٣٢

هاشيموتو، انظر التهاب هاشيموتو الدرقي

التهاب رئة شعاعي radiation pneumonitis، ١١٩

التهاب سمحاق periostitis، ٢٦٠

التهاب عظمي ليفي متكيس osteitis fibrosa cystica، ٢٣٤،

٢٣٩، ٢٤٧

٢٦٥، ٢٧٣، ٢٩٥، ٣٠٠، ٣٢٨، ٣٢٩

التهاب فقاري رئياني Ankylosing spondylitis، ٢٤٠، ٢٥٠

التهاب قولوني تقرحي ulcerative، ٢٥٠

التهاب كبدي، ٢٨، ٣٤

التهاب كلية وحويضة pyelonephritis، ٢٤١،

التهاب معوي موضعي regional enteritis، ١٣٧

التهاب هاشيموتو درقي، ٢٤، ٣٠، ٧٥، ٩٧، ١٠٠، ١٩٩،

٢٠٠، ٢١٦

تشخيصه، ٤٤، ٦٧، ١٦٨

معالجته، ٧٧، ٧٨

مناعي ذاتي في، ٦٣، ٦٤

التهاب وعائي ناخر necrotising vasculitis، ١٦٩

الدوستيرون، ٢١٥

ألفاميثايل دوبا، ١٧٨

١ — ألفا هيدروكسيليز، ٢٣٧، ٣٢١، ٣٢٥، ٣٢٦، ٣٢٨

اماهة hydration، ٢٤١، ٢٥٧، ٢٨٤، ٢٦٥، ٢٦٨، ٢٦٩،

٣٣٤، ٣٢٨

أمراض، انظر باثولوجيا

أمفوجيل (انظر هيدروكسيد الألومنيوم)

إملاص stillbirth، ١٨٨، ٢٧٩

اميد الثيون thinoamide، ٢١، ١٦٨، ١٧٠، ١٧١، ١٧٤،

١٧٨، ١٨٨، ١٨٩

اميدات السلفون sulfonamides، ٢٥

أميودارون، ٣٨، ٦٠، ٢٠٨

إنتان infection، في الجرح، ١١٣

أندروجين، ٢٦، ٣٤، ٣٦، ٢١٦

أنسجة محيطية peripheral tissues

تأثير هورمونات الدرقية عليها، ٢٢٢

حران refractoriness الأنسجة لهورمونات الدرقية، ٦٢

انفكالك ظفري onycholysis، ١٥٠، ١٥٣

أورام صماء، متعددة (أص م) neoplasia (MEN)

multiple endocrine، ٢٧٧، ٢٩٩، ٣٠٤

نوع، ١، ٢٣٥، ٢٣٦، ٢٤٥، ٢٤٨، ٢٤٩، ٢٥٤،

٢٧٧، ٣٠٤.

نوع، ٢، ٨٥، ٢٣٥، ٢٣٦، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩،

٢٥٤،

نوع ٢، ١٣٠، ١٣٢، ١٤١، ١٤٢، ٢٤٠، ٢٤٨،

٢٤٩.

نوع ٢ ب، ١٣٠، ١٣٢، ١٤١، ١٤٢، ٢٤٠، ٢٤٨، ٢٤٩

أورام عقد عصبية ganglioneuromatosis ، ٢٤٠ ، ٢٤٩
أوعية قطب الدرقية العلوي في استئصال الدرقية ، ٣٤٩ ، ٣٥٠
أيسوثيوسيانات ، ٦٠

ب

باثولوجيا

درقية ، ٩٦ ، ٣٧٢ ، ٣٧٣

درقية ، ٢٩١ ، ٢٩٩

باحيت ، مرض ، انظر تحت مرض

برفيريا حادة متقطعة acute intermittent porphyria ، ٣٤

بروباييل ثيويوراسيل ، ٢٥ ، ٣٨ ، ٧٨ ، ١٦٨ ، ١٧١ ، ١٧٨ ،

١٨٨ ، ٢٠٤

بروبرانولول ، ٢٥ ، ٣٤ ، ٣٨ ، ١٥٠ ، ١٥٤ ، ١٦٩ ، ١٧٨ ،

١٧٨ ، ١٧٩ ، ١٨٠ ، ١٨٨ ، ١٩٠ ، ٣٢٩

بروتين

تأثير هرمونات الدرقية على استقلابه ، ٢١

مصلي ، ٢٦٥

بروتين رابط الكالسيوم ، معوي ، ٣٢١ ، ٣٢٢

بروتين مصلي رابط التيرونين ، ١٦ ، ١٨

بروجيستران ، ٣٢٨

برونائول ، ١٧٨

بري البسيومين رابط تيروكسين (TBPA) prealbumin

Thyroxine-binding ، ١٦ ، ٣٥ ، ٣٦

بريدنيزون ، ٤٤

بليومايسن Bleomycin ، ١٢١ ، ١٢٢

بنج

في استئصال الدرقية ، ٣٤٠

في خزعة الابرة، ٣٧٧، ٣٧٨

بول، يوديد في البول، ٧٠، ٧٥

بيبتيد معوي وعائي منشط الأوعية (فيب) (VIP) peptide
، vasoactive intestinal، ٢٥٥ بيرتيكنينات، pertechnetate،

١٤

بيركلورات، ١٤

بيركلورات البوتاسيوم، ١٦٨، ١٨٨

بيروكسيداز درقي thyroid peroxidase، ١٤، ١٥، ٢٠٦

عيب فيه، ٦١

بيكنوديزوستوسيس pyknodysostosis، ١٣٧

بيورين، استقلابه، ٢٤٢، ٢٤٣،

ت

ت ٣، انظر ٣، ٥، ٣ ثلاثي يود التيرونين

ت ٣ معكوس reversed T₃، انظر ٣، ٣، ٥ — ثلاثي يود
التيرونين

ت ٤، انظر تيروكسين

تأثير ولف تشايكوف Wolff-Chaikoff، ١٢، ١٤، ٦٠، ٢٠٥،
٢٠٧.

تأثير يود — بازيدوف Jod-Basedow effect، ٧٨

تابازول، انظر ميشازول،

تاموكسافين، ٢٥١

تجريد في سبات الوزمة المخاطية myxedema coma in

hypothermia، ٢٢٨

تثبيت immobilization، سبب فرط كلس دموي، ٢٦٠

تجمع دموي hematoma

بعد خزعة رشف الابرة الدقيقة، ٣٨٢، ٣٨٣، ٣٩٤

في الجرح، ١١٣
 في الرقبة، ١١٣
 تحصى كلوي nephrolithiasis ، ٢٣٩ ، ٢٤١ ، ٢٥٦ ، ٢٦٨ ،
 ٢٧٣ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦
 تحصى مراري cholelithiasis ، ٢٤٦
 تحضير قبل عملية
 استئصال درقي، ١٠٨ ، ١٧٨
 استئصال درقي، ٢٨٤ ، ٣٢٩ — ٣٣٣
 تخطيط صوتي (صدى)
 درقي، ٤٩ ، ٨٨ ، ٩٠ ، ١٣٣ ، ١٣٤
 درقي، ٢٥٢ ، ٢٧٧ — ٢٨٣ ، ٣٣٠
 تخلخل العظم osteoporosis ، ٢٣٥ ، ٢٣٨ ، ٢٥٨ ، ٢٧٢ ،
 ٢٩٥ ، ٢٩٦
 تربيعي trabecular ، تركيب ، تعيينه في رشافات الابرّة
 الدقيقة، ٤١٣ ، ٤١٦ ، ٤١٨ ، ٤١٩
 تستوستيرون، ٣٤ ، ٣٢٨
 تسليخ الرقبة، ١١١
 «التقاط الكرز» (berry picking) ، ١١١ ، ٣٦٤
 جذري، ١١١ ، ١٣٩ ، ١٤٠
 جذري معدل modified radical ، ١١١ ، ٣٦٤
 طريقة اجرائه ، ٣٦٠ — ٣٦٤
 معدل modified ، ١١١ ، ١٣٩
 تشخيص مورفولوجي سريري (CMD) diagnosis
 clinical-morphologic ، ٣٧٤ ، ٣٧٥
 تشمع كبدي cirrhosis ، ٢٨ ، ٣٤ ، ٣٦ ، ١٣٧ ، ٢٥٧
 تصوير حركي عضلي photomotogram ، ٥٢ ، ٢٢٢
 تصوير imaging درقي، ٤٦ ، ٨٨ ، ٩٠ ، ٩١ ، ٩٢

في تقييم مريض الدراق ، ٧١ — ٧٤

تصوير طبقي محوري ،

دريقي ، ٨٨ ، ٩١ ، ١٦١

في تقييم مريض الدراق ، ٧٠ ، ٧٤ ، ٧٥

دريقي ، ٢٥٢ ، ٢٧٧ — ٢٨٣ ، ٣٣٠

تصوير شعاعي تبايني ، مادة ، contrast material

radiographic ، ٣٨ ، ٢٠٨

تصوير مغناطيسي رنان (MRI) resonance imaging

magnetic ، دريقي ، ٧٥ ، ٨٨ ، ٩٢ ، ٢٧٧

تصوير وعائي رقمي Digital angiography ، ٢٨٣

تعرج الأصابع ، دريقي Acropachy, thyroid ، ١٥١ ، ١٥٢ ،

١٦٥

تفريسة جاما كاميرا ، ٤٦ ، ٤٧

تفريسة تيكنشيوم ٩٩ م بيرتيكنيتات ، ٤٦ ، ٤٧ ، ٨٨

تفريسة صدى echo scan ، ٤٩ ، ٥٠ ، ٧٠ ، ٧١

تفريسة طرح ثاليوم تيكنشيوم ٩٩ م بيرتيكنيتات ، في تحديد الورم

الدريقي ، ٢٥٢ ، ٢٧٧ — ٢٨٣ ، ٣٣٠

تفريسة فلورية درقية fluorescent thyroid scan ، ٤٨ ، ٢٢٠ ،

٢٢١

تفريسة نيوكليوتايد مشعة radionucleotide ، في تحديد موقع ورم

دريقي ، ٢٧٧ — ٢٨٣

تفريسة ومضائية scintiscan ، ٤٦ ، ٨٨

تفريسة يود مشع ، ٤٦ ، ٧٠ ، ٧١ ، ١١٨ ، ١١٩ ، ١٣٣ ، ١٦٤

في تشخيص فرط الدرقية ، ١٥٧ ، ١٥٨ — ١٦٠

في تقييم مريض الدراق ، ٧٠ ، ٧١

تقعي قصور الدرقية ، ١٩٨ ،

تكرز tetany

قصور كلسي دموي hypocalcemic ، ١١٤ ، ٣٠١ ،

٣٠٢ ، ٣٣٣ ، ٣٣٤

قصور مغنيزيوم دموي ، ٣٠٢ ، ٣٣٤

وليدي ، ٢٧٦ ،

تكهن (إنذار) prognosis سرطان الدرقية ، ١٠٢ ، ١٤١

تكوين الدرقية الجنيني ، ١٠

تكوين synthesis هورمونات الدرقية ، ١٣

تليف كيسي cystic fibrosis ، ٦٠

تلين العظم osteomalacia ، ٢٢٩ ، ٣٢٥ ، ٣٢٦ ، ٣٣٢

تنسج خلايا ك C-cell hyperplasia ، ١٣١ ، ١٣٦ ، ١٣٨ ،

١٣٩ ، ١٤٤ ، ٢٤٨

اختبارات استفزازية provocative tests ، ١٣٣ ،

١٣٩ — ١٤٣

تنظيم ذاتي Autoregulation

لمهام الدرقية ، ١٢

تنظيم مهام الدرقية ، ١٠

تنفس في سبات الوذمة المخاطية ، مساعدة ، for myxedema

٢٢٧ ، respiratory support

توليونامين ، ٢٥

توليد الحرارة Calorigenesis ، تأثير هورمونات الدرقية عليها ، ٢١

تيروتروبين ، انظر الموجهة الدرقية

تيروكسين (ت ٤) ، ١٠ ، ٢٣٨

استقلابه ، ١٦

بلازما ، في ، ١٦ — ٢٠

تكوينه synthesis ، ١٣ ، ٢٠٥ ، ٢٠٦

اليومي ، ١٩

تنسيقه ، ٢٣

جرعته المعاوضة، ٧٧
حر، ١٦، ٣٠، ٣١، انظر منسب تيروكسين الحر
في محور الوطاء - النخامية - الدرقية، ١١
في المصل، ٢١٧
في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٥، ١٥٦، ١٦٢
في تشخيص قصور الدرقية، ٢١٧، ٢١٨
في تقييم مريض الدراق، ٦٨ - ٧١
كلي، ٣٠ - ٣١
مرتفع، ٣١
معالجة به، ٧٧، ٢٢٣، ٢٢٨
نزع يوده، ٢٠
نسبة تصفيته، ١٣
نقله، ١٦

ث

ثايازايد، ٢٤١، ٢٥١، ٢٥٨، ٢٦٧، ٢٦٩
ثدي، سرطان، ٢٥١، ٢٧٠
ثر الحليب galactorrhea، ٢١٥، ٢١٦
ثلاثي جليسيريدات triglycerides، ٢٢، ٢١٢
٣، ٥، ٣ - ثلاثي يود التيرونين (ت3)، ١٠
استقلاله، ١٦
تكوينه synthesis، ١٣
تنسيقه، ٢٣
حر، ١٦
في محور الوطاء - النخامية - الدرقية، ١١
مصلي، ٢١٨
منخفض، ٣٥

- في تشخيص فرط الدرقية، ١٥٦
 في تشخيص قصور الدرقية، ٢٠٨،
 في تقييم مريض الدراق، ٦٨ - ٧١
 مرتفع، ٣١
 قياسه، ٣٠
 معالجة به، ١١٩، ٢٢٣
 نسبة تصفيته، ١٣
 نزاع يوده، ١٧، ١٩، ٢٠
 ٣، ٣، ٥ - ثلاثي يود التيرونين (٣ معكوس) rT3، ١٦، ١٧، ١٩، ٢٠، ٢٧،
 ٣٧
 استقلابه، ١٦، ١٧، ١٩
 في البلازما، ٢٠
 في المصل، ٢٠
 نسبة تصفيته، ١٧، ١١٩
 ثنائي فينيل هيدانتوين، أنظر فينيتوين
 ثنائي كلورميثيلين ثنائي فوسفونات (كلودرونات)
 في معالجة فرط الكلس الدموي، ٢٧٠
 ثنائي هيدروتاكستيرول، ٣٠٢، ٣٢٦، ٣٢٧
 ١، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣، ٣٢١، ٣٢٢، ٣٢٦، ٣٢٧، ٣٢٨، ٣٢٩،
 ٣، ٣٢٨، ٣٢٩
 ٢٤، ٢٥ - ثنائي هيدروكسي فيتامين د٣، ٣٢٨، ٣٢٩
 ثنائي يود التيروزين، ١٤، ١٥، ٢٠٦
 ٣، ٣ - ثنائي يود التيرونين (٣، ٣-ت)، ١٤، ١٧
 ثيوسيانات، ٦٠

ج

- جاسترين، ٢٢٤، ٢٤٥، ٢٥٥
 جحوظ العينين exophthalmos، ١٥٠، ١٥٢، ١٦٥ - ١٦٧، ١٨١، ١٨٨ - ١٨٩

جُدرة keloid ، تكونها ، ٢١٣ ، ٣٠٠ ، ٣٤٢

جرح

استئصال دراق خلف القص substernal goiter ، ٣٦٥

استئصال درقي ، ٣٤٢ - ٣٤٥

مع تسليخ الرقبة ، ٣٦٠

استئصال دريقي ، ٢٨٤ ، ٣٢٩

استئصال كيس قناة درقية لسانية ، ٣٦٦ .

قطع (شق) القص الوسطي median sternotomy ، ٣٦٥ - ٣٦٧

ماكفي MacFee ، ٣٦٠ ، ٣٦١

جربيات صغرية microfollicles ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة ، ٤٠٠ ، ٣١٣ ،

٤١٦ - ٤٢٢ ، ٤٢٤ ، ٤٢٥

جربيات كبرية macrofollicles ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة ، ٣٩٩ ، ٤٠١ ،

٤٠٦ ، ٤٠٧ ، ٤٠٨ ، ٤١٠

جريفز، مرض، انظر تحت مرض

جسم مضاد Antibody

مضاد جسيم صغري Antimicrosomal ، ٤٤ ، ٦٣ ، ٦٩ ، ١٥٥ ، ١٦٢ ،

٢٠٠ ، ٢٢٠

مضاد جلوبيولين درقية Atithyroglobulin ، ٤٤ ، ٦٣ ، ٦٩ ، ١٥٥ ، ١٦٢ ،

٢٠٠ ، ٢٢٠

مضاد درقية Antithyroid ، ٣٩ ، ٦٣ ، ٦٤ ، ٧١ ، ١٧٢ ، ١٨١ ، ٢٠٤

جلد

اغلقه بعد استئصال الدرقية ، ٣٦٥ ، ٣٥٥

ظواهره السريرية في:

فرط درقي ، ١٥٠

فرط دريقي ، ٢٣٩

قصور درقي ، ٢١٠ ، ٢١٦

حلوبيولين درقي thyroglobulin ، ١٥ ، ١٦ ، ٢٠٥ ، ٢٠٦ ، ٢٢٣

عيب في defect ، ٦١
 مصلي، ٣٧ ، ٧٠
 في تقييم مريض الدراق، ٧٠ ، ٧١
 جلوبولين رابط تيرونين thyronine-binding globulin (TBG) ، ١٦ ، ١٧ ، ١٨ ، ٢٦ ، ٢٧ ، ٢٨
 اشباع أماكن الربط، ٦٩ ، ٧٠
 تدني ربط الهرمونات، ٣٦
 مرتفع، ٣٤ ، ١٥٦
 منخفض، ٣٤ ، ٣٦ ، ١٥٦
 جلوبولين مناعي محبط رابط الموجهة الدرقية TSH binding-inhibitory immunoglobulin (TBI) ، ٤٥
 جلوبولين مناعي منه الدرقية thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ، ٤٥ ، ١٤٩ ، ١٦٢ ، ١٦٧ ، ١٨٨ ، ١٨٩
 جلوبولينات مناعية immunoglobulins ، سبب مرض جريفز، ٤٥
 جلوبولينات الكالسيوم، ٣٢٦
 جلوكوكورتيكويدات، ٣٦ ، ٣٨ ، ٢٥٣ ، ٢٥٤ ، ٣٢٨
 في معالجة جحوظ العينين، ١٦٦
 جنس، وبقاء مريض سرطان الدرقية، ١٠٦
 جنين، ١٨٧ ، ١٨٨ ، انظر الحمل أيضاً
 جهاز بطاني شبكي reticuloendothelial system ، ظواهره السريرية في فرط الدرقية، ١٥٥
 جهاز تكوّن الدم hematopoietic system
 ظواهره السريرية في فرط الدرقية، ١٥٥
 جهاز تناسلي، ظواهره السريرية في:
 فرط درقي، ١٥٤
 قصور درقي، ٢١٦
 جهاز دمويات hematological system
 ظواهره السريرية في قصور الدرقية، ٢١٤

جهاز عصبي ، انظر تحت عصب أيضاً
 ظواهر السريرية
 في فرط الدرقية، ١٥٤
 في فرط الدرقية، ٢٣٩
 جهاز عصبي ودي sympathetic ، تأثير هورمونات الدرقية عليه، ٢٣
 جهاز عضلي، ظواهر السريرية في:
 فرط درقي، ١٥٤
 فرط درقي، ٢٣٩
 قصور درقي، ٢١٦
 جهاز الغدد الصماء، الظواهر السريرية لقصور الدرقية في، ٢١٥
 جهاز هيكل، ظواهر السريرية في:
 فرط درقي، ٢٣٩
 قصور درقي، ٢١٥
 جهاز وعائي قلبي cardiovascular system ، الظواهر السرية في:
 فرط درقي، ١٥١
 فرط درقي، ٢٣٩
 قصور درقي، ٢١١، ٢١٣
 جوانثيديين، ١٧٨
 «جوع العظم Bone hunger» ، ٢٨٤ ، ٣٠٠ ، ٣٠١ ، ٣٠٣ ، ٣٣٣
 جيلوسيل gelusil ، ٣٢٥

ح

حبيبات سيتوبلازمية حمراء، ٤٤٤ ، ٤٤٥ ، ٤٤٦ ، ٤٤٧
 حييوس مجسوس palpation granuloma ، تشخيصه بخزعة رشف الابرة الدقيقة،
 ٤٠١ ، ٤٠٥
 حثل عظمي كلوي renal osteodystrophy ، ٣٢٩ ، ٣٣٠ ، ٣٣١ ، ٣٣٣ ، ٣٣٤

حمض بارا أمينوساليسيليك ، ٢٥
حمض بولي ، ٢٤٢ ، ٢٤٣
في المصل ، ٢٦١
حمض معدي gastric acid ، ٢٤٤ ، ٢٤٥
حمض نووي ديوكسي ريبوزي (ح ن د) DNA
محتواه في سرطان الدرقية ، ١٠٢
حمل ، ١٠ ، ٢٦ ، ٢٩ ، ٣٤ ، ٤٤ ، ١٥٦ ، ١٧٧ ، ١٨٠ ، ١٧٣
مع فرط درقي ، ١٨٧
مع فرط دريقي ، ٢٧٦
عنقودي Molar pregnancy ، ٢٦ ، ٣١
هورمونات الدرقية في أثناء الحمل ، ٢٦

خ

خرف ديابلي (dialysis dementia (encephalopathy) ، ٣٢٥
خزعة Biopsy
ابرة ، ٣٧٤
أساليب الخزع ، ٣٨١ - ٣٨٢
ابرة قاطعة (Cutting needle (CNB ، ٣١٨
رشف ابرة (Aspiration needle (ANB ، ٣٧٩
درقية ، ٥٠
من خلال الجلد percutaneous ، ٥٠ ، ٩٣
درقية parathyroid ، ٢٨٧ ، ٢٨٨ ، ٢٩١
خزعة رشف ابرة دقيقة (FNA) fine needle aspiration biopsy ، ٥٠ ، ٧٠ ، ٧١ ، ٩٣ ، ٩٤ ، ٩٥ ، ٣٧١-٤٥٣
أساليب اجرائه ، ٣٨٨-٣٨١
أساليب فرد العينة ، ٣٨٨-٣٨٣

- حجم الابرة المستعملة، ٣٧٧-٣٧٨
- تشخيص ايجابي خاطيء false-positive diagnosis ، ٣٨٩ ، ٣٩٠ ، ٣٩١
- تشخيص سلبي خاطيء false-negative diagnosis ، ٣٨٨ ، ٣٩٠ ، ٣٩١
- تقديم مشروع ، في ثلاث مراحل ، ٣٨٨ - ٣٩٢
- سلامتها ، ٣٩٣ - ٣٩٤
- مضاعفاتها ، ٣٩٣ - ٣٩٤
- معاييرها التشخيصية في:
- درقية عادية ، ٣٩٥ - ٣٩٧
- سرطان حليمي ، ٤٢٧ - ٤٤١
- سرطان قليل التمايز ، ٤٤٢ - ٤٤٤
- سرطان لبني ، ٤٤٤ - ٤٤٨
- عقيدة حميدة ، ٣٩٥ - ٤١٢
- ورم جريبي ، ٤١٣ - ٤٢٧
- مواد لازمة في استعمالها ، ٣٧٩ - ٣٨١
- نبذة تاريخية ، ٣٧٧ - ٣٧٩
- خزعة رشف خلوية (ABC) Aspiration biopsy cytology ، ٩٣ ، ٩٥ - ٩٥
- خصية ، سرطانها ، ١٤٨
- خلاصة الدرقية المجففة dissicated thyroid extract ، ٢٢٣
- خلايا النهائية ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة ، ٣٩٧ ، ٤١١
- خلايا انقسامية ، امطر أشكال انقسامية
- خلايا جريبية follicular cells ، ١٠ ، ٣٩٧
- خلايا شبيهة بخلايا هيرتل Hurtheloid ، تعيينها برشافات الابرة الدقيقة ، ٤١١ ، ٤١٤
- خلايا ق ط ان APUD cells ، ٢٤٨
- خلل توليد الهرمون dyshormonogenesis ، ٢٩ ، ٥٧ ، ٦١ ، ٦٢ ، ٦٧ ، ٦٨ ، ٧٧
- ٩٦
- خلية بلعمية macrophage

تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٠ - ٤٠٥، ٤١١، ٤١٢
مع بلورات غير أجسام رملية nonsammomatous ، تعيينها في رشافات الابرة
الدقيقة، ٤٣٩
خلية جزيرية، أورامها، ٢٤٨، ٢٤٩
خلية عملاقة giant cell
متعددة النوى، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٤٠، ٤٣٣، ٤٤، ٤٤٦
خلية غلوية syncytial ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠١، ٤٠٥
خلية ليمفاوية lymphoid ، تعيينها في رشافات الابرة الدقيقة، ٤٠٦، ٤١١

■

داء البيريليوم Berylliosis، ٢٥١، ٢٥٩
داء السل، ٢٥١، ٢٥٩
داء الفطر الكرواني coccidioidomycosis، ٢٥٩
داء الهيستوبلازما، ٢٥٩
دانترولين، ١٩٠، ٣٤١
دراق goiter
أعراض انسداد، ٥٧، ٧٩
تصنيفه، ٥٦، ٥٧
خلف القص، ٨٨، ٩٢، ٣٦٤
استئصاله، ٣٦٥ - ٣٦٧
خلقي congenital، ٩٦
سمي متعدد العقيدات، ٣١، ١٤٨، ١٥٧، ١٥٨، ١٦٥، ١٧٧، ١٨٤

سمي منتشر، انظر مرض جريفرز
عائلي، ٦٤، ٧٠-٧٥، ٧٢، ٦١، ٦٢
عقيدى، ٢٤، ٧٥، ٩٧، ١٧٥
استبعاد الحباثة فيه، ٧٥، ٧٦
تصنيفه، ٧٥
تقييم المرضى، ٦٦-٧٦
سمي، ٧٦، ٧٨، ١٦٥،
تاريخه الطبيعي، ١٦٥
معالجته، ١٧٧
لا سمي nontoxic، ٩٦، ١٨٤
محدث بالجينات genetic، ٥٧، ٦١
محدث بعوامل بيئية، ٦٠، ٦١
معالجته، ٥٩-٦١
معالجته طبياً، ٧٧-٧٨
منشأ المرضي (إمراض) pathogenesis، ٥٩
نسبة حدوثه، ٥٦
غرواني، ٩٦
متعدد العقيدات، ٤٣
متوطن، ٥٨، ٩٦
تصنيفه، ٥٦، ٥٧
ظواهره السريرية، ٥٩
معالجته، ٧٦
منشأ المرضي (إمراض) pathogenesis، ٥٩-٦١
نسبة حدوثه،
منتشر diffuse، ٧٧-١٨٤
نسبة حدوثه، ٥٦
وليدى neonatal، ١٨٨

دهنيات lipids، تأثير هورمونات الدرقية على استقلابه ، ٢٢

دوبامين ، ٢٥

دوكسوروبسين هيدروكلوريد ، ١٢١ ، ١٢٢ ، ١٣٧ ،

ديال دموي (هيموديايლისس) hemodialysis ، ٣٢٠ ، ٣٢٢ ، ٣٢٤ ، ٣٣٠ ، ٣٣٤

ديال صفاقي سيري مزمن chronic ambulatory peritoneal dialysis ، ٣٢٠ ، ٣٢١ ،

ديلاتنتين dilantin ، ٣٤

ديهاالوجينيز ، ١٥ ، ٢٩

ديهايدرروجينيز اللاكتيز lactase dehydrogenase ، ٢٢٢

ذ

ذبحة Angina ، ١٥١ ، ٢١٢ ، ٢٢٣ ، ٢٢٥

ذهول في قصور الدرقية Stupor in hypothyroidism ، ١٩٩

ر

رئة

أمراضها ، ١٣٧

سرطان ، ٢٥١ ، ٢٥٢ ، ٢٦١

رباط بيرى ligament of Berry ، ٣٥٠ ، ٣٥٢

رضيع infant ، انظر طفل

رماد الأعشاب البحرية Kelp ، ٦٠ ، ٧٨ ، ٢٠٨

روكاترول ، انظر ١ ، ٢٥ — ثنائي هيدروكسي فيتامين د ٣

ريزورسينول ، ٢٥

ريزيربين ، ١٧٨

رينين renin ، ٢٤١ ، ٢٤٢

ز

زلال ، انظر بروتين

زيت ميودن iodized oil ، ٧٦

س

سالييلات ، ٣٤ ، ٢٥

سبات

قصور درقي ، ١٩٩

وذمة غاطية myxedema ، ١٩٩ ، ٢١٣ ، ٢٢٧

سدى نشواني Amyloid stroma

تعيينه في رشف الابرّة الدقيقة ، ٤٤٤ ، ٤٤٧

سرطان

ثدي ، ٩٤ ، ١٣٧ ، ٢٥١ ، ٢٧٠

خصية ، ١٤٨

خلية كلوية ، ٤٩ ، ٢٥١ ، ٢٥٢ ، ٢٦١

درقي ، ٣٩ ، ٣٧ ، ٦٥ ، ٦٦ ، ٦٧ ، ٦٨ ، ٧١ ، ٩٩ ، ١٤٨ ، ١٧٧

تشخيص ، ٥٧

جريبي ، ٤٧ ، ٥١ ، ٦٥ ، ٨٦ ، ٩٤ ، ٩٩ — ١٠٢ ، ١٠٦ ، ١١١ ، ٣٧٢

تشخيصه برشف الابرّة الدقيقة ، ٤١٣ ، ٤١٩ — ٤٢٧

حليمي Papillary ، ٤٧ ، ٨٦ ، ٩٩ — ١٠٢ ، ١٠٤ ، ١٠٦ ، ١١١ ، ٣٦٧ ،

٣٧٦ ، ٣٧٥

تشخيصه برشف الابرّة الدقيقة ، ٤٢٧ ، ٤٤١ —

حليمي جريبي مختلط mixed papillary-follicular ، ٩٢ ، ٩٩ ، ٤٢١

خلية هيرتل Hurthle cell ، ١٠٠ ، ١٠١ ، ١٠٦ ، ١١١

ذوخلية حرشفية Squamous cell ، ٦٥ ، ١٠١ ، ٣٦٧

ذوخلية صغيرة ، ١٠٠

ذوخلية عملاقة ، ١٠٠

راجع ، ١٠٩ — ١١٢

كشمي Anaplastic ، ٣٧٢ ، ٣٧٥ ، ٤٤٢ ،

تشخيص بخزعة رشف الابرّة الدقيقة، ٤٤٨ — ٤٥٠
 ذو خلية صغيرة، ٤٤٨ — ٤٤٩
 ذو خلية كبيرة، ٤٤٩ — ٤٥٠
 عوامل مؤثرة في البقاء، ١١٣
 غزو أنسجة مجاورة، ١٠٦
 غزو محفظي Capsular invasion، ٤١٣، ٤٢٠
 غزو وعائي Angioinvasion، ٤١٣، ٤٢٠
 لامتمايز، ٦٥، ٨٧، ١٠٠، ١٠٢، ١١١، ١١٥
 لبسي Medullary، ٦٥، ٩٦، ١١٥، ١٢٩ — ١٤٤، ٢٤٨ — ٢٤٩، ٣٤١، ٣٧٢، ٣٧٥

تشخيص، ٣٨، ٦٥، ١٠٢ .
 برشف الابرّة الدقيقة، ٤٤٤ — ٤٤٨
 تقييمه قبل العملية الجراحية، ١٣٣
 تكهن مستقبل prognosis، ١٠٢، ١٤١
 ظواهره السريرية، ٩٢ — ٩٣، ١٤٩ — ١٥١
 مظهره الخلوي، ١٤٢، ١٤٣
 معالجة، ١٣٩
 نبذة تاريخية، ١٣٠
 نسبة حدوثه، ٧٨
 نوع خلية مغزلية، ٤٤٤
 نوع فرادي sporadic، ١٣٠، ١٣١
 متكيس، ٩٩
 تشخيصه برشف الابرّة الدقيقة، ٤١٢
 مراحل staging، ١٠٢
 مرض نقيلي، ١٠٣، ١١٩
 الى العقد الليمفاوية، ١٠٢، ١١١، ١١٢
 معالجته، ١٠٦

- جراحية، ١٠٦
- شعاعية، ١١٨، ١٢٠
- طبية، ١١٤
- كيمائية، ١٢١، ١٤١
- نسبة حدوثه، ٧٥، ٨٤، ٨٦، ٨٨، ٨٩
- دريقي، ٢٩٤ — ٢٩٨
- تكوينه النسيجي، ٢٩٦ — ٢٩٨
- ظواهره السريرية، ٢٩٥ — ٢٩٦
- مرض نقيلي، ٢٩٨
- رئة، ٢٥١، ٢٥٢، ٢٦١
- سرطان كلوي hypernephroma، ٢٥٢، ٢٦١، ٢٦٨
- سرطان مشيمة choriocarcinoma، ١٤٨
- سكري، مرض (داء)، انظر تحت مرض
- سمية (انسام) toxicosis
- ت ٣، ٢٩، ٣٢، ١٥٦
- ت ٤، ٣٣، ١٥٦
- سمية درقية (انسام)، ٤٢، ٣٢، ٤٠، ٤١، ٤٢، ٤٣، ٢٣٦، ٢٥١
- أعراضها وعلاماتها، ١٥١
- محدثة باليود، ٣٢
- مفتعلة factitious، ٣٠، ٣٢، ٣٧، ١٤٨
- ولينية neonatal، ٤٥
- سمية (انسام) هاشيموتو Hashimoto's toxicosis، ١٧٢
- سوائل وريدية، اعطاؤها في سبات الوذمة المخاطية myxedema coma، ٢٢٨
- سيتومل، ١١٩
- سيكلوفوسفاميد، ١٢١
- سيميتيدين، ٣٢٩

ش

شتراما المبايض Strumi ovarii ، ١٤٨

شق القص الوسطي median sternotomy ، ١١٢ ، ٢٨٩ ، ٣٠٣ ، ٣٦٥ ، ٣٦٦ ، ٣٦٧

تام ، ٣٦٥

جزئي ، ٣٦٥

شلل أوتار صوتية ، انفارو وتر صوتي .

شلل دوري periodic paralysis ، ١٥٤

ص

صورة صدر شعاعية ، ٧٠ ، ٧١ ، ٧٥ ، ٨٨ ، ٩١ ، ٩٢ ، ١٣٣ ، ٢٦١ ، ٢٦٨

ض

ضخامة النهايات Acromegaly ، ٢٥٤

ضماد ضاغط بعد العملية ، ٢٩٩ ، ٣٠٠

ضعف عضدية cervical plexus ، ٣٦١ ، ٣٦٢

ضعف عنقية ، Atrophy, renal ، ٣٦٣

ضيق تنفس اضطجاعي orthopnea ، ٩٨ ، ٢١١

ط

طفل

فرط الدرقية عند : ، ١٨٩

فرط الدرقية عند : ، ٢٧٦

قصور الدرقية عند : ، ٢١٦

ع

عصب

إضافي شوكي spinal accessory ، ١١١ ، ٣٦٠ ، ٣٦٢ ، ٣٦٣ ، ٣٦٤

أميليتا جالاكورميكا ، انظر عصب الخنجره الخارجى
تحت اللسان hypoglossal ، ٣٦٣ ، ٣٦٤ ، ٣٦٦
حائر vagus ، ٣٦٣ ، ٣٦٤
حجابى phrenic ، ٢٢٧ ، ٣٦٢ ، ٣٦٣
خنجره خارجى ، ١١٢ ، ١١٣ ، ٣٤٥ ، ٣٤٩ ، ٣٥٠ ، ٣٦٤
خنجره داخلى ، ١١٣ ، ٣٦٤
حنجره راجع recurrent laryngeal ، ١١٠ — ١١٣ ، ٢٨٤ ، ٣٤٨ — ٣٥٢ ،
٣٥٥ ، ٣٥٧ ، ٣٥٩ ، ٣٦٠ ، ٣٦٥ ، ٤٠
خنجره علوى ، ١١٢ ، ٣٤٥ ، ٣٦٤ ، ٣٦٦
اللسان lingual ، ٣٦٣ ، ٣٦٤
النغمة العالیه ، انظر عصب الخنجره الخارجى
الوجه ، ٣٦٣ ، ٣٦٤
عضلات ، اغلاقها فى استئصال الدرقية ، ٣٥٤
عضلات إسارية strap muscles ، ٣٤٥ ، ٣٤٦ ، ٣٦٠
عضلة
أخمعية أمامية scalenus anterior ، ٣٦٠ ، ٣٦١
أخمعية وسطى scalenus medius ، ٣٦١
بلا تيزما ، ٣٨٤ ، ٣٤٤ ، ٣٥٤ ، ٣٦١ ، ٣٦٤ ، ٣٦٦
حلقيه درقيه cricothyroid ، ٣٤٥ ، ٣٤٩ ، ٣٥٠
شبه منحرفه trapezius ، ٣٦٠ ، ٣٦٤
قصية رتقويه خشائية sternocleidomastoid ، ٣٤٢ ، ٣٤٩ ، ٣٦٠ ، ٣٦٣
قصية درقيه sternothyroid ، ٣٤٥ ، ٣٤٦
قصية لامية sternohyoid ، ٣٤٤ ، ٣٤٥ ، ٣٤٦
كتفيه لامية omohyoid ، ٣٦٢
لامية لسانية hyoglossus ، ٣٦٣ ، ٣٦٤

عظم

استقلاب ، ٢٣٦ — ٢٣٨ ، ٢٥٢ ، ٢٥٣

نقيلات سرطانية الى العظم، ٢٥٢، ٢٦٥

عظم لامي hyoid، ٣٦٦، ٣٦٩

عقد ليمفاوية

تسليخ الرقبة، انظر تسليخ الرقبة

تمييزها عن الدرقية، ٢٩١

نقيلات metastasis من سرطان الدرقية، ١٠٢، ١٠٦

عقيدة nodule

«باردة cold»، ٤٧، ٦٦، ٦٩، ٧٠، ٧١، ٩٦، ١٣٤، ١٥٧، ١٥٩، ٤٠٦،

٤٢٧

تقييمها، ٤٧

حيدة

تشخيصها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٢ — ٤١٢

نوع التهابي مزمن، ٣٩٧، ٤٠٦

نوع خلوي cellular، ٣٩٧، ٤٠٦

نوع غرواني colloid، ٣٩٧، ٣٩٨

نوع كيسبي، ٣٧٢، ٣٩٧، ٤١١

نوع متكس involutinal، ٣٩٧، ٤٠٠

«ساخنة hot»، ٤٧، ٦٦، ٧٠، ٧١، ٧٩، ٩٥، ١٥٧، ٤٢٧

سرطانية، ٩٧ — ١٢٣

مصمتة solid، ٣٧٤

هيكل لتشخيصها ومعالجتها، ٧٢، ٧٥

علامة ييمبيرتون Pemberton's sign، ٦٧، ٩٨

علامة تروسو Trousseau sign، ١١٤، ٣٠١

علامة تشفوستيك Chvostek sign، ١١٤، ٣٠١

علة (مرض)

حادثة (عارضة) intercurrent، ٣٣، ٣٥، ٢١١

غير درقية nonthyroid، ٢٧

معرضة لحدوث سبات وذمة مخاطية precipitating myxedema coma ، ٢٢٧

عمر (سن)

ونسبة حدوث

سرطان درقي، ٦٨، ٨٧، ١٠٦

دراق عقيدتي سمي، ١٥٨، ١٦٥

عناية بعد عملية

استئصال درقي، ١١٤

استئصال دريقي، ٢٩٩، ٣٣٣

عوامل بيئية في القصور الدرقي بعد العملية، ١٨٣

عيوب خلقية inborn errors في استقلاب الدرقية، ٢٠٠، ٢٠٨

غ

غدة درقية thyroid

أورامها، انظر ورم درقي،

تحريكها في أثناء استئصالها، ٣٤٥، ٣٧٤

تصويرها imaging، ١٤، ٤٦، ٦٩ — ٧٥، ٨٨، ٩٠، ٩١، ٩٢

تكوينها الجنيني، ١٠

تكوينها النسيجي المرضي pathology، ٩٦، ٣٧٢ — ٣٧٣

تنثيف morcellation، ٣٦٥

تنظيمها، ١٠

خزعها، ٥٠

سرطان، انظر سرطان درقي

عادية، تشخيصها في رشافات الابرة الدقيقة، ٣٩٥ — ٣٩٦

غدوم، انظر غدوم درقي.

غرزة فيها في أثناء استئصالها، ٣٤٥، ٣٤٨

فحص جسدي، ٦٧، ٦٨

كيس، انظر كيس درقي

منتبذة ectopic ، ٤٨ ، ٩٦ ، ٢٢٠

غدة درقية parathyroid

أورامها ، ٢٣٤ ، ٢٤٠ ، ٢٨٥ ، ٢٨٦ ، ٢٨٩ ، ٢٩١ ، ٢٩٤ — ٢٩٧ ، ٢٩٩ ، ٣٠٢

تحيدها ، ٢٧٧ — ٢٨٣

خلف القص substernal ، ٢٨٩

في النصف mediastinal ، ٢٨٥ ، ٣٠٣

مواقعها ، ٢٨٤ ، ٢٨٥ ، ٢٨٩

تنسج hyperplasia ، ١٣٩ ، ٢٣٤ — ٢٣٥ ، ٢٤٠ ، ٢٨٨ — ٢٨٩ ، ٢٩١ — ٢٩٢ ، ٢٨٧ ، ٣٢٩

خزعها ، ٢٨٧ — ٢٨٨ ، ٢٩١

سرطان ، انظر سرطان درقي ،

شكلها ، ٢٩١ ، ٢٩٣

عددها ، ٢٨٤ ، ٢٨٥ ، ٢٨٨

غدوم adenoma ، ١٣٩ ، ٢٣٤ ، ٢٣٥ ، ٢٤٠

تشخيصه بخزعة رشف الابرّة الدقيّة ، ٤٢١ ، ٤٢٤ ، ٤٢٥

ظواهره السريريّة ، ٢٩٥

غدوم دهني (شحمي) adenolipoma ، ٢٩٤

غرسها ذاتياً autotransplantation ، ٢٨٨ — ٢٨٩ ، ٣٣١ ، ٣٣٢ ، ٣٣٣ ، ٣٣٥

كيس درقي ، ٢٩٤

لونها ، ٢٨٦ ، ٢٩١

محتوى الدهن فيها ، ٢٩١

محتفية ، ٢٨٥

مظهرها النسيجي (باثولوجي) ، ٢٩١ — ٢٩٩

منتبذة ectopic ، ٢٨٥ — ٢٨٦ ، ٢٩٩

مواقعها ، ٢٨٤ — ٢٨٦

ورم عابي hamartoma ، ٢٩٤

غدة سعتريّة thymus

تميزها من الدرقية ، ٢٩١

ورم درقي فيها ، ٢٨٥

Adrenal gland غدة كظرية

أورام ، ٢٤٩

في سبات الميكسديما ، ٢٢٨

ظواهرها السريرية في قصور الدرقية ، ٢١٥

Adenoma غدوم

درقي Thyroid ، ٣١ ، ٤٣ ، ٩٧ ، ٩٨ ، و ١٧٥ ، ١٧٦

تشخيص بواسطة خزعة الابرّة الدقيقة ، ٤٠٦ ، ٤١٣

جريبى Follicular ، ٥٠ ، ٩٤ ، ٩٧ ، ٩٨

جريبى صغرى Microfollicular ، ٤١٣

جريبى كبرى Macrofollicular ، ٤٠٦

جنينى Fetal ، ٩٧

حليمى Papillary ، ٩٧ ، ٩٨

خلية هيرتل Hurthle cell ، ٩٧ ، ٩٨

سمى Toxic ، ٣١ ، ١٤٨

سمى حميد Benign toxic ، ٩٥

غروانى Collid ، ٣٩٩

درقي ، ١٣٩ ، ٢٣٤ ، ٢٣٥ ، ٢٤٠

تشخيص بواسطة خزعة رشف الابرّة الدقيقة ، ٤٢١ ، ٤٢٤ ، ٤٢٥

ظواهر سريرية ، ٢٩٥

نخامى Pituitary ، ٢٠٠ ، ٢٠٩

غدوم دهنى ، درقي Adenolipoma, parathyroid ، ٢٩٤

غدوم كيسى درقي thyroid cystadenoma ، ٩٨

غذاء

فرط الدرقية ، مسبب ، ٣٢٣

مكونات الدراق فى ، ٢٥ ، ٦٠ ، ٦١

غرس كلية، انظر اغتراس كلية
 غرس في مسار الابرة، ٩٤، ٣٩٣، ٣٩٤
 غرن سرطانوي، درقي carcinosarcoma, thyroid، ٦٥، ١٠١
 غرن ليفي درقي fibrosarcoma of thyroid، ٦٥، ٩٦، ١٠١
 غرن ليمفاوي lymphosarcoma، درقي، ٩٦، ١٠٠
 غرناوية sarcoidosis، ١٣٧، ٢٠٩، ٢٣٦، ٢٤٠، ٢٥٠، ٢٥١، ٢٥٨، ٢٥٩، ٢٦٥،
 ٢٦٧

غرواني colloid، ١٠، ١٣، ١٤، ٢٠٥
 تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٣٩٨ — ٤٠٠
 «علكة»، ٤٣٣، ٤٣٧
 غزو وعائي Angioinvasion من ورم درقي، ٤١٣، ٤٢٠
 غلق الجرح

بعد استئصال الدرقية، ٣٥٤، ٣٥٥
 بعد تسليخ الرقبة، ٣٦٤
 بعد شق عظمة القص، ٣٦٥
 غمد سباتي carotid sheath، ٣٤٩، ٣٦١

ف

فجوة سيتوبلازمية cytoplasmic vacuole
 داخل النواة intranuclear، تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٤٢٧، ٤٢٨، ٤٢٩،
 ٤٣٠، ٤٣١

محجرة septate، تعيينها برشف الابرة الدقيقة، ٤٣٢، ٤٣٧
 فحص جسدي لحالة درقية، ٦٧، ٦٨
 فحوصات مخبرية؛ انظر اختبارات مهام الدرقية أيضاً،
 في تشخيص فرط الكلس الدموي التفريقي، ٢٦١، ٢٦٧
 قدامة cretinism، ٥٧، ٥٨، ٥٩، ٦٢، ٧٦، ٢٠٩، انظر أيضاً تحت قصور الدرقية عند

حديثي الولادة

عصبية، ٥٩، ٧٦

وذمة مخاطية myxedematous، ٥٩

فرط برولاكتين دموي hyperprolactinemia، ٢١٥، ٢١٦

فرط تيروكسين دموي hyperthyroxinemia، ٣٣، ٣٤

خلل الببوميني عائلي familial dysalbuminemic، ٣٤

عائلي منعزل، ٤٤

مكتسب منعزل acquired isolated، ٣٣

فرط حرارة خبيث malignant hyperthermia، ١٩٠، ٣٤١

فرط درقي، فرط الدرقية hyperthyroidism، ٣١، ٤٣، ٤٤، ١٤٧ — ١٩٠، ٢٤٠،

٢٥٢، ٢٥٣

اختبار قبط اليود المشع في، ٢٨، ٢٩

أسبابه، ١٤٨

أطفال، عند، ١٨٩

الأم، عند، ١٨٧ — ١٨٨

بعد استئصال الدرقية دون الكامل، ١٨١

بعد المعالجة posttherapy، ٢٤

تاريخه المرضي، ١٦٣

تشخيصه، ١٥٥

حل، مع، ١٨٧ — ١٨٨

خامل apathetic، ٤١، ١٤٤، ٢٥٣

راجع recurrent، ١٧٤، ١٨٨

سبب فرط الكلس الدموي، ٢٥٢، ٢٥٣

ظواهره السريرية، ١٥٠

مع فرط الدرقية، ٢٤٠

متبق persistent، ١٧٢، ١٨١

محدث باليود، ٢٤

معالجته ، ١٦٧
 فقتل factitious (التهاب درقي تحت الحاد) ، ١٥٧
 يودبازيدوف Jod-Basedow ، ٢٤ ، ٣٠ ، ٣٢ ، ٣٨ ، ١٥٧
 وليدي neonatal ، ١٨٩
 فرط دريقي ، hyperparathyroidism ، ١٣١ ، ١٣٢
 أسبابه المرضية etiology ، ٢٣٥ — ٢٣٦
 أطفال ، عند ، ٢٧٦
 أولي primary ، ٢٣٣ — ٣٠٥
 ظواهره السريرية ، ٢٣٨
 معالجته ، ٢٧٧
 بدون أعراض asymptomatic ، ٢٧١ — ٢٧٣ ، ٢٨٤
 ثانوي secondary ، ٢٣٦ ، ٣١٩ — ٣٣٧
 تشخيصه ، ٣٢٣
 معالجته ، ٣٢٤
 منشأه المرضي (إمراض) pathogenesis ، ٣٢٠
 ثلثي tertiary ، ٣٢٠
 حمل ، مع ، ٢٧٦
 راجع recurrent ، ٢٣٦ ، ٢٥٩ ، ٢٨٩ ، ٢٩٥ ، ٢٩٩ ، ٣٠٢ — ٣٠٣ ، ٣٣١ ،

٣٣٢

سوي الكلس الدموي normocalcemic ، ٢٧٣ — ٢٧٥
 عائلي ، ٢٣٥ ، ٢٥٩ — ٢٦٠ ، ٢٩٨ ، ٢٩٩
 متبق persistent ، ٢٥٩ ، ٢٩٥ ، ٢٩٩ ، ٣٠٢ — ٣٠٣ ، ٣٣٣
 منتبذ ectopic ، ١٣٧ ، ٢٦١ ، ٢٦٢
 وليدي neonatal ، ٢٣٥ ، ٢٥٩ ، ٢٦٠ ، ٢٧٦ ، ٢٧٧
 فرط دريقي كاذب pseudohyperparathyroidism ، ١٣٧ ، ٢٦١ ، ٢٦٣
 فرط ضغط الدم hypertension ، ٢١٢ ، ٢٧١ ، ٢٧٣ ، ٢٣٠ ، ٢٤١
 مع فرط الدرقية ، ٢٣٩ ، ٢٤١ — ٢٤٢ ، ٢٤٩ ، ٢٥٠ ، ٣٢٣ ، ٣٢٥

- فرط فوسفات دموي hyperphosphatemia ، ٣٠٢ ، ٣٢١
- فرط كاروتين دموي hypercarotenemia ، ٢١٦
- فرط كلس بولي hypercalcuria ، ٢٤١ ، ٢٥٦ ، ٢٦١ ، ٢٧٣ ، ٢٧٥ ، ٣٠٣
- فرط كلس دموي hypercalcemia ، ١٣٧ ، ٢٣٥ ،
- التهاب البنكرياس ، مع ، ٢٤٥ — ٢٤٨
- تشخيصه التفريقي ، ٢٥٠
- تقييمه المخبري ، ٢٦١
- راجع recurrent ، ٣٣٠
- ظواهره السريرية ، ٢٣٨ .
- غامض عند الرضع idiopathic of infancy ، ٢٥١ ، ٢٦٠
- قصور كلس بولي وفرط كلس دموي عائلي حميد ، ٢٣٥ ، ٢٥١ ، ٢٥٩ ، ٢٥٩ —
- ٢٦٠ ، ٢٦٧ ، ٢٧٧
- متبق persistent ، ٣٣٠
- مرتبط بالخبثاة ، ٢٥٠ ، ٢٥١ ، ٢٥٢ ، ٢٦٢ ، ٢٦٥ ، ٢٦٧ ، ٢٦٨
- معالجته الطبية ، ٢٦٨ — ٢٧١
- مرتبط بغدد صماء غير دريقية ، ٢٥٠ ، ٢٥٢ — ٢٥٥
- مزمن عند الرضع ، ٢٥٧
- منتبذ ectopic ، (غير دريقي) ، ٢٦٧
- نوبة فرط كلس دموي hypercalcemic crisis ، ٢٤٦ ، ٢٦٧ — ٢٦٨ ، ٢٨٩
- فرط كلس دموي وقصور كلس بولي عائلي حميد Benign familial hypocalcemic hypercalcemia (BFHH) ، ٢٣٥ ، ٢٥١ ، ٢٦٠ ، ٢٦٧ ،
- ٢٧٧ ، ٢٧٧
- فرط كلور دموي hyperchloremia ، ٢٣٦ ، ٢٥٥ ، ٢٦٤ ، ٢٩٦
- فرط كوليستيرول دموي hypercholesterolemia ، ١٩٩
- فرط يوريسيميا hyperuricemia ، ٢٣٦ ، ٢٤٢ — ٢٤٣ ، ٢٥٠ ، ٢٩٦
- فص هرمي pyramidal lobe ، ٣٥٢ ، ٣٥٣
- فقر الدم Anemia ، ٢٢٨ ، ٢٣٨ ، ٢٥٠ ، ٢٦٥ ، ٢٦٦ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦ ، ٣٢٢ ، ٣٣٠

الوبيل Pernicious ، ١٣٧ ، ١٥٥ ، ٢١٤

فلوفوكينيز ، ٢٢

فلوريد ، ٦٠

٥ — فلورو يوراسيل ، ١٢١ ، ١٤١

فوسفات

احتباسه ، ٣٢١

رابط فوسفات ، ٣٢٤ ، ٣٢٥ ، ٣٣٠

في الطعام ، ٣٢٤ ، ٣٢٥

غير عضوي ، في علاج فرط الكلس الدموي ، ٢٦٩

فوسفاتيز قلوي ، ٢٦٥ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦

فوسفور مهلي ، ٢٦٣

بعد استئصال الدرقية ، ١١٤

فوسفوكينيز الكرياتينين (CPK) creatinine phosphokinase ، ٥٢ ، ٢٢٢

فيب ، انظر بيتيد معوي منشط الأوعية VIP ،

فيبوما vipoma ، ٢٥١ ، ٢٥٥

فيتامين أ ، انقسام به ، ٢٥١ ، ٢٥٦ — ٢٥٧ ، ٢٦٤ ، ٢٦٥ ، ٢٦٧ ، ٢٦٩

فيتامين د ، ٢٦٧ — ٢٦٩ ، ٣٢٠ ، ٣٢١ ، ٣٢٢ ، ٣٢٦ ، ٣٢٧ ، ٣٢٨ ، ٣٢٩ ، ٣٣٣ ، ٣٣٤

استقلابه ، ٣٢١

اضافته الى الطعام ، ٣٢٦ ، ٣٣٣

انقسام به ، ١٣٧ ، ٢٥١ ، ٢٥٦ — ٢٥٧ ، ٢٥٩ ، ٢٦٤ ، ٢٦٧ ، ٢٦٩

عوزه ، ٣٢٠ — ٣٢٢

فيتامين د ، ٣٢٦ — ٣٢٧

فيتامينات ، تأثير هورمونات الدرقية على استقلاليتها ، ٢٢

فيروسامايد ، ٢٣٥ ، ٢٦٥ ، ٢٦٨

فينكريستين ، ١٢٢

فينيتوين ، ٣٨ — ٣٩

فينيل بيوتازون ، ٢٥

قبط يود (RAIU) radioactive iodine uptake ، ٢٨

تشخيص ، في

قرط الدرقية ، ١٥٧ ، ١٥٥

قصور الدرقية ، ٢٢٠

حل في أثناء ، ٢٦

مرتفع ، ٢٩

منخفض ، ٣٠

قرحة هضمية ، مرض ، انظر تحت مرض

قصور البويمين دموي hypalbuminemia ، ٢٤٧ ، ٢٧٣

قصور درقي hypothyroidism ، ٣٥ ، ١٩٧ — ٢٣١ ، ٢٥١ — ٢٥٢ ، ٢٥٣

اثباته عن مريض يتناول تيروكسين من قبل ، ٢٢٦

اختبار قبط اليود المشع له ، ٢٤

أدوية مضادة الدرقية ، بعد ، ١٧٤

أسبابه ، ١٩٩ — ٢١٠

استئصال الدرقية ، بعد ، ١٨١ ، ٢٠٣

أطفال ، عند ، ٢١٦

الأم ، عند maternal ، ١٨٨

أولي primary ، ٣٥ ، ٣٩ ، ٤٢ ، ١٩٩ ، ٢٢٠ ، ٢٢١

تشخيصه ، ٢١٧ — ٢٢٢

تقصيه قبل الولادة prenatal screening ، ٣٧

ثانوي secondary ، ٣٥ ، ٣٩ ، ٤٠ ، ٤٢ ، ٢٠٠ ، ٢٠٩ ، ٢٢٠ ، ٢٢١

ثلاثي tertiary ، ٢٠٠ ، ٢٠٩ ، ٢٢٠ ، ٢٢١

جراحة على المصابين به ، ٢٢٨

داخل الرحم intrauterine ، ٢١٥

دون السريري subclinical ، انظر كامن ، ٣٩

ضامر ، ٢٩

- ظهوره presentation ، ١٩٨ — ١٩٩
- ظواهره السريرية ، ٢١٠ — ٢١٧
- عرضي symptomatic ، ١٩٨
- كامن latent ، ٣٩
- محدث باليود ، iodine-induced ، ٢٠٥ — ٢٠٨
- مسبب فرط كلس دموي ، ٢٥١ ، ٢٥٢ ، ٢٥٣
- معالجته ، ٢٢٢ — ٢٢٦
- معالجته بيود مشع ، بعد ، ١٧٢ — ١٧٥ ، ٢٠١ — ٢٠٣
- معوّض compensated ، ٢٢٦
- مؤقت transient ، ٣٥
- وليدي neonatal ، ٣٧ ، ٦٠ ، ٢١٥
- قصور درقي hypoparathyroidism ، ٣٠٠ ، ٣٠١ ، ٣٠٢ ، ٣٣٢
- بعد استئصال الدرقية ، ١٠٩ ، ١١٣ ، ١١٤
- قصور (تدني) سكر دموي ، ١٧٩ ، ١٨٠ ، ١٨٨ ، ٢٢٨
- في سبات الوذمة المخاطية ، ٢٢٨
- قصور فوسفات دموي hypophosphatemia ، ٢٦٣ ، ٢٩٦ ، ٣٢٥
- قصور فوسفاتيز hypophosphatasia ، ٢٦٠
- قصور كظري hypoadrenalism ، ٢٥٣
- قصور كلس دموي hypocalcemia ، ١١٤ ، ٣٠٠ — ٣٠٢ ، ٣٢٠ ، ٣٢٢ ، ٣٣٣ ، ٣٣٤
- التهاب بنكرياس حاد ، مع ، ٢٤٦ — ٢٤٨
- ظواهره السريرية ، ٣٠١ — ٣٠٢
- وليدي neonatal ، ٢٧٦
- قصور مغنيزيوم دموي hypomagnesemia ، ٢٤٧ ، ٢٧٣ ، ٢٧٤ ، ٢٧٦ ، ٣٠١ ، ٣٣٤
- وليدي neonatal ، ٢٧٦
- قلة المحببات granulocytopenia ، ١٦٨ ، ١٧٢
- قناة هضمية ، الظواهر السريرية لها في :
- فرط درقي ، ١٤٥ ، ١٥١
- قصور درقي ، ٢١٣ — ٢١٤ ، ٢١٠

- كاتيكولامينات، ٢٢، ٢٣، ١٤٩، ١٥٣، ٢١٣
- كاروتين دموي carotenemia، ٣٣
- كالسيترول، انظر ١، ٢٥ ثنائي هيدركي فيتامين د
- كالسيتونين، ٣٨، ١٣٢، ١٣٣، ٢٣٦، ٢٣٧، ٢٣٨
- بلازمي، ١٣٣، ١٣٧، ١٤٣
- زيادته، ١٣٧، ١٤٣
- محتوى في مقاطع الغدة الدرقية، ١٣٦
- مصلي، ٣٨
- في تقييم المريض بالدراق، ٧٠، ٧٥
- معالجة فرط الكلس الدموي، في، ٢٧٠
- نقط الاصطباغ المناعي، ١٤٢، ١٤٣
- كالسيفيدول، انظر ٢٥ — هيدروكسي فيتامين د
- كالسيوم
- استتبابه Homeostasis، ٢٣٦ — ٢٣٨
- اغناء الطعام به، ٣٠٢، ٣٢٤، ٣٢٥
- زيادة تناوله، ٢٥١، ٢٥٥ — ٢٥٦
- سوء امتصاصه، ٣٢١، ٣٢٢
- مصلي، ٢٢٦١
- في سرطان الدرقية، ٢٩٦
- بعد استئصال الدرقية، ١١٤
- وريد، اعطاؤه في، ١١٤
- كبد، أمراضه، ٢٧، ٢٨، ٣٤، ١٣٧
- كربونات ألومنيوم، ٣٢٤، ٣٢٥
- كربونات كالسيوم، ١١٤، ٣٢٦، ٣٣٣
- كلاء nephrosis، ٢٧، ٣٤، ٣٦، ٣٠٢
- كلاس غضروفي chondrocalcinosis، ٢٣٩، ٢٤٣

كلاس كلوي nephrocalcinosis ، ٢٣٤ ، ٢٣٩ ، ٢٤٠ ، ٢٤١ ، ٢٥٦ ، ٢٦٨
كلية

تصفية اليوديد عن طريقها ، ١٣

حصى ، ٢٣٤ ، ٢٣٨ ، ٢٧٥

ظواهرها السريرية في :

فرط الدرقية ، ٢٣٩ ، ٢٤٠ — ٢٤١ — ٢٣٩

قصور الدرقية ، ٢١٤

هبوط كلوي ، ٢٥٣ ، ٢٦٠ ، ٢٦١ ، ٢٧٣ ، ٣٢٠ — ٣٢٥ ، ٣٢٨ ، ٣٢٩

كلودرونات ، انظر ثنائي كلورميثيلين ثنائي ديفوسفونات

كلوريد كالسيوم ، ٣٢٠ — ٣٣٣

كلوريد مصلي ، ٢٦٤

كوابح درقية thyroid inhibitors ، ٢٥

كودائين ، ٣٠٠

كورتيزول ، ٢١٧ ، ٢١٨

كورتيكوستيرويدات ، ٢٣٨

في معالجة فرط الكلس الدموي ، ٢٦٩

كوليستيرونول ، ١٩ ، ٥٢ ، ٢١٢ ، ٢٢٢

كومبازين ، ٢٩٩

كيس

خيشومي branchial ، ٤١٢

درقي ، ٢٢ ، ٤٩ ، ٧٨ ، ٧٩ ، ٩٦ ، ٩٩

تشخيصه برشف الابرة الدقيقة ، ٣٧٢ ، ٣٩٧ ، ٤١١

درقي ، ٢٩٤

قناة درقية لسانية thyroglossal duct ، ٩٩ ، ٩٦ ، ٣٦٦

استصاله ، ٣٦٦ — ٣٦٩

تشخيصه برشف الابرة الدقيقة ، ٤١٢

ل

لازيكس، انظر فيروسامايد

لاكلوريدية Achlorhydria، ٢١٤، ٢١٥

لوجول Lugol's، غلجول لوجول، ١٧٨، ١٦٩، ٣٤٠

لوكيميا (ايضا ضا الدم)، ١٧٥، ٢٥٠، ٢٥٢

ليثيوم، ٢٥، ٦٠، ٢٠٨، ٢٥١، ٢٥٨

ليمفوما

درقي، ٣٩، ٥١، ٦٥، ١٠١

سبب فرط كلس دموي، ٢٥٠، ٢٥٢، ٢٧٠

لينامارين linamarin، ٦٠

م

مارفان، مظهر شبيه، Marfanoid habitus، ١٣٢، ٢٤٠، ٢٤٩

مالوكس maalox، ٣٢٥

مانع (منظم) حل من السيترويدات، ٢٦، ٣٤

مبعاد retractor، وضعه في استئصال الدرقية، ٣٤٥

مبيض، أورامه، ٢٤٩

متقدرات mitochondria، تأثير هورمونات الدرقية عليها، ٢٠، ٢١، ٣٢٦ متلازمة بيندريد

Pendred's syndrome، ٦٢

متلازمة ت ٣ المنخفض Low T3 syndrome، انظر متلازمة سوي درقية معلول متلازمة

حليب قلوي milk alkali syndrome، ٢٣٦، ٢٥٠، ٢٥٥ — ٢٥٦، ٢٦١، ٢٦٤، ٢٦٧

متلازمة رسغ نفقي carpal tunnel syndrome، ٢١٦

متلازمة زولينجر اليسون Zollinger-Ellison syndrome، ٢٧٩، ٢٤٥

متلازمة سوي الدرقية المعلول euthyroid-sick syndrome، ٢٧، ٣٥، ٣٧، ٢١٨

متلازمة سيبل Sipple's syndrome، انظر أورام صماء متعددة نوع ٢

متلازمة شميت Schmidt's syndrome، ٢١٦

متلازمة شيهان Sheehan's syndrome، ٢٠٩

متلازمة فيرمر، انظر أورام صماء متعددة نوع ١
 متلازمة كلاء nephrotic syndrome، انظر كلاء
 متلازمة وجه وليامز ألفين الغاتن، انظر فرط كلس دموي غامض عند الرضع محورة
 التيروتروبين thyrotropin releasing hormone (TRH)، ١١، ١٢، ٢٥، ٢٦، ٢٧،
 انظر اختبار محورة التيروتروبين
 محور الوطاء — النخامية — الدرقية hypothalamic-pituitary-thyroid axis، ١١، ٢٥،
 ١٩٩، ٢٠٠

تقيمه، ٣٩

مخمصة starvation، ٢٧

مدرثايزايد، انظر ثايزايد

مرحلة، تعيينها في سرطان الدرقية (staging)، ١٠٢

مرض أديسون Addison's disease، ٢٥٣، ٢٧٠

مرض باجيت Paget's disease، ٢٣٦، ٢٥٠، ٢٦٠، ٢٦٥، ٢٧٠

مرض بلامر Plummer's disease، انظر دراق سمي متعدد العقيدات

مرض جريفز Graves' disease، ٢٤، ٣٠، ١٤٨ — ١٥٠

أطفال، في، ١٨٩

تاريخه الطبيعي، ١٦٣

تشخيصه، ٣١، ٣٩، ٤٣، ٤٤، ٤٨، ٧١، ١٥٥

جلوبيولينات مناعية فيه، ٤٥

ظواهره غير الدرقية extrathyroidal، ١٦٥

معالجته، ١٦٧، ٢٠١ — ٢٠٣، ١٩٩

مرض حبيبيوي granulomatous disease، ٢٥١، ٢٥٨ — ٢٥٩

مرض درقي منيع الذاتية Autoimmune thyroid disease، ٤٤، ١٤٨، ٢٠٠

اختبارات، ٤٤، ٤٥

مرض السكري، ٢٧، ١٩٩، ٢١٦، ٢٤٠، ٢٥٠

مرض الشريان التاجي، ٢٢٣

مرض قرحة هضمية، ٢٣٤، ٢٣٩، ٢٤٣ — ٢٤٥، ٢٩٥، ٢٩٦، ٣٠٣

مرض كوشينج، ٢٠٩

مرض هاشيموتو Hashimoto's disease، ٢٧، ٣٦، ٤٢، انظر التهاب هاشيموتو الدرقي

مرضى سن، ١٨٥، ١٨٨، ٢٢٣، ١٧٢، ٢٥١، ١٧٧، ٢٠٢، ٢٢٥

مستقبلات receptors

أستروجين، ١١٥

أندروجين، ١١٥

كاتيكولامينات، مستقبلات بيتا، ٢٥، ٢١٣

موجهة درقية TSH، ١١٥، ١٤٠، ١٤٨، ١٧٠

هورمون الدرقية، ٢٠، ٦٢

هورمون الدرقية، ٢٣٧

مسحة، أسلوبها في خزعة رشف الابرّة الدقيقة، ٣٨٣ — ٣٨٧

مسخوم teratoma درقي، ٦٥، ٩٦، ٩٨

خيث، ٩٦، ٩٨

مضاد الأستروجين، ٢٨٧، ٢٩٩، انظر تاموكسافين

مضادة الكرية البيضاء البشرية (HLA) human leukocytic antigen، ١٤٩

معالجة جراحية، انظر استئصال الدرقية واستئصال الدرقية أيضاً

دواعي استعمالها في الدراق، ٧٩

في فرط الدرقية، ١٧٧

معالجة شعاعية

إيذاء الدرقية بواسطتها، ٦١، ١٧٥

خارجية لمعالجة سرطان الدرقية، ١٢٠، ١٤٠

سبب في سرطان الدرقية، ٦١، ٨٥، ٨٧، ٨٩

معالجة طبية للدراق، ٧٧

معالجة كيميائية لسرطان الدرقية، ١٢١، ١٤١

معالجة بهورمون الدرقية، ٢٧٧

استئصال الدرقية، بعد، ١١٤

سرطان الدرقية ، ١١٤ ، ١٤٠

قصور الدرقية ، ٢٢٢ — ٢٢٦

مضاعفاتها ، ٢٢٣ — ٢٢٦

معاوضة ، ٧٧ ، ١١٨ ، ١١٩

معالجة باليود المشع

سبب في حدوث قصور درقي ، ١٩٩ ، ٢٠١ — ٢٠٣

سرطان الدرقية ، ١١٠ ، ١١٨ ، ١٤٠

فرط الدرقية ، ١٧٢

مضاعفاتها ، ١٧٣

موانع استعمالها contraindications ، ٢٨٨

معقم disinfectant ، يحتوي يود أ ، ٢٠٨

مفص كلوي ، ٢٤١ ، ٣٠٣

مغنيزيوم ، احتباسه ، ٣٢١

مفرط درقياً مملول hyperthyroid ، ٣٣

مكون (مولد) دراق goitrogen ، ٦٠ ، ٦١ ، ٦٧ ، ٧٧ ، ٢٠٠ ، ٢٠٨

ملح ميودن iodized salt ، ٥٨ ، ٧٦

منبه درقي طويل المفعول (LATS) long acting thyroid stimulator ، ٤٥ ، ١٤٩

منتجات الألبان ، الإفراط في تناولها ، ٢٥١ ، ٢٥٥ — ٢٥٦

منسب ت ٤ الحر free thyroxine index ، ٣٠ ، ٣١ ، ٣٦ ، ٣٧

في تشخيص فرط الدرقية ، ١٥٥

في تشخيص قصور الدرقية ، ٢١٧ — ٢١٨

في تقييم مريض الدراق ، ٦٩

منظمة الصحة العالمية ، تصنيفها :

أورام الدرقية ، ٦٥ ، ٦٧

دراق ، ٥٧

منظمة الصحة عبر أمريكا ، تصنيف الدراق المتوطن ، ٥٩

منعكس وتر أخيل Achilles tendon reflex ، ٥٢ ، ٢١٦ ، ٢٢٢

موجهة درقية (TSH) thyroid stimulating hormone ، ١١ ، ١٢ ، ١٣ ، ١٤ ، ٢٣ ،

٢٥ ، ٢٦ ، ٢٧ ، ٣٥ ، ٣٦ ، ٣٧ ، ٣٩ ، ٢٠٥ ، ٤٠ ، ٢٠٧

اختبار كبت الموجهة الدرقية ، انظر تحت اختبار

فرط افرازها ، ٤٠

مصلية ، ٤٠

في تشخيص فرط الدرقية ، ١٥٥

في تشخيص قصور الدرقية ، ٢١٨

في تقييم مريض الدراق ، ٦٩ ، ٧١

قياسها ، ٣٩

معالجة بكبت الموجهة الدرقية TSH suppressive therapy ، ١١٠ ، ١١٤

استئصال الدرقية ، بعد ، ١١٤ ، ١١٩

سرطان الدرقية ، ١١٤ ، ١١٩ ، ١٤٠

ميشامايسين ، في معالجة فرط الكلس الدموي ، ٢٦٩

ميشمازول ، ٢٥ ، ٧٨ ، ٢٠٤

ميثوتريكسات ، ١٢١ ، ١٤١

ميلانتا mylanta ، ٣٢٥

ن

نادولول nadolol ، ١٨٠

نتوءات fronds

تعيين النتوءات التنسجية الحميدة في رشافات الابرّة الدقيقة ، ٤٣٢ — ٤٣٦

تعيين النتوءات الحليمية في رشافات الابرّة الدقيقة ، ٤٣٢ ، ٤٣٤ ، ٤٣٥

نخامية ، ١٩٩ ، ٢٠٠ ، ٢٠٩ ، ٢١٥ ، ٢٤٠ ، ٢٤٨ ، ٢٤٩ ، انظر محور الوطاء — النخامية —
الدرقية

أورام ، ٣١ ، ٤٠ ، ١٩٩ ، ٢٠٠ ، ٢٠٩ ، ٢١٥ ، ٢٤٠ ، ٢٤٨ ، ٢٤٩

ظواهرها السريرية في قصور الدرقية ، ٢١٥

عوز ، ٣٩

غذوم، ٢٠٠، ٢٠٩

نخر وغرغرينا نتيجة التكلس Calciphylaxis، ٣٢٣

ندرة المحببات Agranulocytosis، ١٦٨، ١٧٢

نزع اليود deiodination، ١٥، ١٦، ١٧، ٢٠٢

نزع يودينيز، عيب deiodinase, defect in، ٦١، ٢٠٨، ٢٠٩

نزع يودينيز— ٥، ٢٠

نزع يودينيز— ٥، ٢٠

نسبة استقلابية أساسية Basal metabolic rate (BMR)، ٢١، ٥٩، ٢٢٢

نسبة رشح كبيبي glomerular (GFR)، ١٣، ٢١٤، ٣٢١

نشوء الغدة الدرقية، ١٠

نقرس gout، ٢٣٩، ٢٤٣ — ٢٤٤، ٢٥٠

نقرس كاذب pseudogout، ٢٣٩، ٢٤٣ — ٢٤٤، ٢٥٠

نوبة درقية thyroid storm (crisis)، ٢٤، ١٧٩، ١٨٩

نوبة فرط كلس دموي hypercalcemic crisis، ٢٤٦، ٢٦٧ — ٢٦٨، ٢٨٩

نيتروبروسايد، ٣٤١

نيوميركازول، انظر كاربيمازول.

هـ

هبوط القلب الاحتقاني congestive heart failure، ٩٨، ١٥٧، ٢١١

هستامينيز، ١٣٢

هستولوجيا سرطان الدرقية، ١٠٢

هورمون الدرقية

استقلابه، ١٦ — ٢٠، ٢٠٥ — ٢٠٧

اطلاقه release، ١٥

افرازه، ١٣، ٢٠٥، ٢٠٧

انتاجه، ١٣

تأثيره على :

- أنسجة محيطية، ٢٠٩، ٢٠٠، ٥١
- عمليات استقلابية، ٢٠
- تنسيقه، modulation of، ٢٣
- تنظيمه، ٢٠٥ — ٢٠٧
- حران refractoriness الأنسجة له، ٢٠٩، ٢٠٠، ٦٢
- خارجي المنشأ exogenous، ٢٩
- خزنه، ١٥
- مصلي
- مرتفع، ٣١
- منخفض، ٣٥
- قياسه، ٣٠
- مقاومة محيطية له peripheral resistance، ٢٠٩، ٢٠٠، ٦٢
- هورمون الدرقية، ٢٣٦، ٢٣٧، ٢٣٨، ٢٥٢، ٢٥٣، ٢٥٤، ٢٥٦، ٢٥٧، ٢٥٩
- خلل في تكوونه impaired degradation، ٣٢١، ٣٢٢
- مصلي
- زيادته، ٣٢٣
- مقاييساته، ٢٦١، ٢٦٢، ٢٦٣
- مقاومة الجهاز الهيكلي له، ٣٢١، ٣٢٢
- هورمون القشرة الكظرية Adrenal cortical hormone، ٢١٥، ٢١٦
- هورمون النمو، ٢١٥، ٢٣٨، ٢٥٤
- هيدروكسيد ألومنيوم، ٣٠٢، ٣٢٤، ٣٢٥
- هيدروكسي برونين بولي، ٢٦٥
- ٢٥ — هيدروكسي قتيامين د، ٣، ٢٣٧، ٣٢٢، ٣٢٦، ٣٢٧، ٣٢٨
- ١ — هيدروكسيليز (١ — ألفا)، ٢٣٧، ٣٢١، ٣٢٥، ٣٢٦، ٣٢٨
- ٢٤ — هيدروكسيليز، ٣٢٨
- هيدروكورتيزون، ١٩٠، ٢٢٥، ٢٢٨، ٢٥٩، ٢٦٧

و

واسم سرطان الدرقية Thyroid tumour marker ، ١٦ ، ٣٨ ، ١٢٢ ، ١١٢
وتر صوتي ، شلله ، ١١٢ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦
وذمة edema ، ٢١٠
وذمة غطائية myxedema
ذكاء ، ٢١٠
محدثة باليود ، ٢٤ ، ٧٨ ، ٢٠٨
أمام الساق pretibial ، ١٥٠ ، ١٥٢ ، ١٥٦ ، ١٦٧ ، ١٨٨ ، ١٨٩
أولية primary ، ٤٠

ورم

الإنسولين insulinoma ، ٢٤٠
تيروتروف نخامي ، ٣١
الجلسترين gastrinoma ، ١٣٧ ، ٢٤٠ ، ٢٥٥
خلية جزيرية ، ٢٤٨ ، ٢٤٩
خلية حرشفية squamous cell tumour ، ٢٥٢
خلية بلازما plasmacytoma ، ٩٦ ، ١٠١

درقي

تصنيفه ، ٦٥ ، ٦٦
جريبي ، ٩٤
تشخيصه في رشافات الابرّة الدقيقة ، ٤١٣ — ٤١٧
حميد ، ٩٤ ، ٩٥ ، ٩٦
خبيث ، ٩٩
خلية هيرتل Hurthle cell ، تشخيصه في رشافات الابرّة الدقيقة ، ٤٢٢ ، ٤٢٦
خلية ورمية oncocytic ، انظر خلية هيرتل ، تحت ورم ، ٦٥
غدوم ، انظر درقي ، غدوم
غير ظهاري nonepithelial ، ٦٥

معالجة شعاعية ، بعد ، ١٧٣ ، ١٧٥

نقيلي ، ٩٦ ، ١

درقي ، ٢٣٤ ، ٢٨٥ ، ٢٨٦ ، ٢٨٩ ، ٢٩١ ، ٢٩٤ ، ٢٩٥ ، ٢٩٦ ، ٢٩٧ ، ٢٩٩

تحديده ، ٢٧٧ — ٢٨٣

خلف القص ، ٢٨٩

في النصف ، ٢٨٥ ، ٣٠٣

مواقعه ، ٢٨٤ ، ٢٨٥ ، ٣٠٣

دهني (شحمي) lipoma ، ٢٤٠ ، ٢٤٩ ، ٢٩٤

عابي درقي parathyroid hamartoma ، ٢٩٤

عصبي neuroma ، ٢٤٠ ، ٢٤٨ ، ٢٤٩

كظري ، ٢٤٩

القوائم pheochromocytoma ، ١٣١ ، ١٣٢ ، ٢٤٠ ، ٢٤٨ ، ٢٤٩ ، ٢٤٥ ، ٣٤١

مبايض ، ٢٤٠ ، ٢٤٩

نخامي ، ٣١ ، ٤٠ ، ١٦٢ ، ٢٠٠ ، ٢٠٩ ، ٢٤٠ ، ٢٤٨ ، ٢٤٩

نقوي ، myeloma ، ٢٤٠ ، ٢٥٠ ، ٢٦٩ ، ٢٧٠

متعدد ، ٢٥٠ ، ٢٥٢ ، ٢٦٥ ، ٢٦٦ ، ٢٦٧

وعائي بطاني خبيث درقي ، hemangi endothelioma ، ٦٥

ورم ، غرس في مسار الابرّة ، ٩٤ ، ٣٩٣

وريد درقي أوسط ، ٣٤٥ ، ٣٤٧

وريد درقي سفلي ، ٣٤٩

وطاء ، انظر محور الوطاء النخامية الدرقية

ولادة مبكرة premature ، ١٨٨

وليد neonate ، تقصي قصور الدرقية عند ، ٣٦ ، ١٩٨

وهن عضلي و بيل myasthenia gravis ، ١٥٤

ي

يوريميا ، ٢٧ ، ٢٦٠ ، ٣٢٢ ، ٣٣٤

يود iodine

استقلابه ، ٢٠٥ — ٢٠٧

تناسقه modulation ، ٢٤

زيادته ، ٢٤ ، ٢٩ ، ٦٠ ، ١٩٩ ، ٢٠٥ ، ٢٢١ ،

عوزه ، ٥٧ — ٦١

معدل المدخول اليومي ، ١٣

يودنة عضوية organic iodination ، ١٤

يودوثيرونينات iodothyronines

تكوينها ، ١٥

نقلها ، ١٦

يوديد iodide

احتجازه trapping من قبل الدرقية ، ١٣ ، ٢٠٨

استقلابه ، ١٣

اضافته الى الطعام ، ٧٦ ، ٥٨ ، ٢٢١

افراغه excretion ، ٢٢١

أكسده ، ١٤ ، ٢٠٥ — ٢٠٧

تصفيته clearence عن طريق الكلية ، ١٣

زيادته ، ١٢ ، ٢٤ ، ٦٠ ، ١٩٩ ، ٢٠٥ — ٢٠٧

عبوره ، عوز في العبور ، ٦١

عضونته organification ، ٢٠٥ — ٢٠٧

عوزه ، ١٢ ، ٦٧ ، ٢٠٠ ، ٢٠٨

معالجة فرط الدرقية به ، ١٨٨

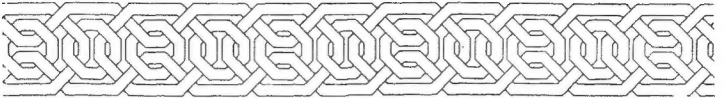
يوديد البوتاسيوم ، ١٧٨ ، ١٨٨ ، ٢٠٨



رقم الإيداع لدى المكتبة الوطنية
(١٩٩٠ / ٦ / ٣٦٠)

التنضيد والمونتاج : مطبعة الجامعة الأردنية

الطباعة والمونتاج والإخراج النهائي : شركة الشرق الأوسط للطباعة / ماركا الشمالية




ENDOCRINE SURGERY

of the THYROID *and*
PARATHYROID GLANDS

ORLO H. CLARK, M.D.

Translated By

Dr. Ahmad Sheik Sroujiyyah



Amman - Jordan

1413 AH / 1992